



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Gazyvaro (obinutuzumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej
obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-17/2015

Data ukończenia: 12 czerwca 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska 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: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
Allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
bd	brak danych
Benda	Bendamustyna
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
BSC	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CIRS	skala oceny wpływu chorób współistniejących (ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)
C1b	chlorambucyl
P-C1b	chlorambucyl + prednizon
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CLL5	badanie kliniczne opisane w publikacji Eichhorst 2009
CLL8	badanie kliniczne opisane w publikacji Hallek 2010
CLL11	badanie kliniczne opisane w publikacji Goede 2014
CP	cyklofosfamid + prednizon
CR	odpowiedź całkowita (z ang. <i>complete response</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobowo (ang. <i>defined daily dose</i>)
del(11p)	delecja w obrębie długiego ramienia chromosomu 11
del(17p)	delecja w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 17
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
eGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
F	fludarabina
FC	Fludarabina + cyklofosfamid
FCR	fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	fludarabina + rytuksymab
G	Gazyvaro/obinutuzumab
G-C1b	obinutuzumab + chlorambucyl
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HOVON	<i>Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (ang. Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands)</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life years gained</i>)
m-c	miesiąc
mg	miligramy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie można oszacować (z ang. <i>not applicable</i>);
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK	komórki NK (z ang. <i>Natural killer</i>)

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)

NNH	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (Z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>numer need to treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
ORR	częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
P	prednizon
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
p.o.	podanie doustne leku (z łac. <i>per os</i>)
PCODR	<i>PAN-Canadian Oncology Drug Review</i>
PFS	przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>progression free survival</i>)
PL	Program lekowy
PR	częściowa odpowiedź (z ang. <i>partial response</i>)
PTHiT PALG	Grupa Leczenia Białaczek u Osób Dorosłych Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
R	rytuksymab
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
r.ż.	rok życia
R-Benda	rytuksymab + bendamustyna
R-C1b	rytuksymab + chlorambucyl
RCP	rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (z ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SIE	<i>Società Italiana di Ematologia</i>
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21-28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Ustawa o refundacji	o Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)
Ustawa o świadczeniach	o Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581.
WCLL	<i>the National Cancer Institute – Working Group</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.4.2. Status rejestracyjny	16
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
3.3.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej.....	44
3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego	44
3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	44
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	45
4. Ocena analizy ekonomicznej	47
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	47
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	48
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	54
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	63
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	63
5. Ocena analizy wpływu na budżet	64

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	68
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	68
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	72
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	73
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	74
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	74
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	75
9.1. Rekomendacje kliniczne	75
9.2. Rekomendacje refundacyjne	75
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	76
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	77
11. Opinie ekspertów	79
12. Kluczowe informacje i wnioski	81
13. Źródła	85
14. Załączniki	87

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) MZ-PLA-4600.60(7).2015.DJ z dnia 03.04.2015 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, kod EAN 5902768001105

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.
Ul. Domaniewska 39B,
02-672 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

BENDAMUSTINUM HYDROCHLORIDUM

- Bendamustine Accord* - ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
- Bendamustine Helm - HELM AG, NIEMCY
- Bendamustine Intas - INTAS PHARMACEUTICALS LTD., INDIE
- Bendinfus - HELM AG, NIEMCY
- Levact* - ASTELLAS PHARMA GMBH, NIEMCY
- Rhomustin - HELM AG, NIEMCY

CHLORAMBUCILUM

- Leukeran* - DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA; ASPEN PHARMACARE LIMITED, REPUBLIKA POŁUDNIOWEJ AFRYKI; INPHARM SP. Z O.O., POLSKA

CYCLOPHOSPHAMIDUM

- Demacylan* - SANDOZ GMBH, AUSTRIA
- Endoxan* - AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA; BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSKA; DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA; INPHARM SP. Z O.O., POLSKA

FLUDARABINUM

- Fludalym* - ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
- Fludara Oral* - GENZYME EUROPE B.V., HOLANDIA
- Fludarabin-Ebewe - EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
- Fludarabine Teva* - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA

PREDNISOLONUM

- Encortolon* - PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
- Prednisolonum 0.25% - PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA
- Prednisolonum 0.5% - WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
- Prednisolonum WZF 0.5% - WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA

RITUXIMABUM

- Mabthera* - Roche Registration LTD, Wielka Brytania

*produkty refundowane, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku; Informator o lekach <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> data dostępu 15.05.2015 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, kod EAN 5902768001105, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)”, zostały przekazane do Agencji dnia 7 kwietnia 2015 r. pismem znak MZ-PLA.4600.60(7).2015.DJ, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m. in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████ GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, *Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0*, Warszawa 2014;
- ██████████ GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej *Analiza kliniczna, wersja 1.0*, Warszawa 2014;
- ██████████ GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, *Analiza ekonomiczna, wersja 1.0*, Warszawa 2014;
- ██████████, GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, *Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0*, Warszawa 2014;
- ██████████ GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, *Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0*, Warszawa 2014;

Pismem z dnia 27 kwietnia 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-17/AIK/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 30 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600-147(3).2015.KWA, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Roche Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 20 maja 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600-147(4).2015.KWA z dnia 18 maja 2015 r., przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy wraz z zaktualizowanymi analizami:

- ██████████ GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej *Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1*, Warszawa 2015;
- ██████████, GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej *Analiza kliniczna, wersja 1.1*, Warszawa 2015;
- ██████████ GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, *Analiza wpływu na budżet, wersja 1.1*, Warszawa 2015;
- ██████████ GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, *Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1*, Warszawa 2015,
- Wyniki analizy ekonomicznej z RSS jak i bez RSS.

Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich niespełnionych wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
AKL: Przegląd systematyczny nie zawiera konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie ze schematem umożliwiającym jego powtórzenie tj. w kryteriach włączenia i wykluczenia badań pierwotnych, jako komparatory uwzględniono jedynie rytuksymab z chlorambucylem oraz chlorambucyl w monoterapii, z pominięciem m.in. bendamustyny, która została wpisana do strategii tego przeglądu. Dodatkowo, w strategiach wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących wszystkich potencjalnych komparatorów, rozważanych również do przeprowadzenia porównania pośredniego tj. chlorambucylu z prednizonem oraz cyklofosfamidu z prednizonem.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki. <i>Przeprowadzono oddzielny przegląd systematyczny (opisany w zał. nr 3.2 do analizy problemu decyzyjnego) uwzględniający badania z randomizacją, który potwierdził brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego z innymi schematami opartymi na rytuksymabie (FCR-lite, rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem, rytuksymab z bendamustyną), a także z bendamustyną w monoterapii i chlorambucylem z prednizonem. Przegląd systematyczny potwierdził dla opcji bendamustyną w monoterapii i bendamustyną z rytuksymabem krytyczną ocenę wiarygodności porównania przedstawioną w dokumencie ERG przez NICE (dokonaną na podstawie modelu centralnego złożonego przez Roche do NICE).</i>
AE: Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera zestawienia kosztów oraz wyników zdrowotnych dla porównania Gazyvaro z każdą technologią opcjonalną, obecnie finansowaną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, m.in. schemat rytuksymab + bendamustyna, bendamustyna w monoterapii, schemat FCR-lite. Należy przy tym zaznaczyć, że w analizie wpływu na budżet (BIA) wnioskodawca uwzględnił te terapie, jako najczęściej stosowane metody leczenia we wnioskowanym wskazaniu.	NIE	Wnioskodawca nie uzupełnił wskazanych braków. W związku z tym Agencja przeprowadziła własne obliczenia dotyczące zestawienia kosztów w analizie ekonomicznej.
AE: W analizie nie przedstawiono szczegółowego opisu założeń dotyczących: a) uwzględnionych kosztów leczenia z zastosowaniem chlorambucylu w ramach wnioskowanego programu lekowego dla obinutuzumabu – z uwagi na brak uwzględnienia w projekcie programu lekowego chlorambucylu niejasny jest sposób rozliczania kosztów podania i monitorowania leczenia chlorambucylem w schemacie z obinutuzumabem; b) prawdopodobieństwa zgonu wyznaczonego w modelu centralnym na podstawie innych niż włączone do analizy klinicznej, badań klinicznych o akronimach CLL5 oraz CLL8. Wnioskodawca stwierdził, iż założenia dotyczące powyższych oszacowań opisane zostały w modelu centralnym, którego nie dołączono do wniosku. W związku z tym, niemożliwe jest dokładne i rzetelne zweryfikowanie poprawności wszystkich przyjętych do analizy założeń. Dodatkowo, zwrócono uwagę, że przy uwzględnieniu ekstrapolowanych danych dotyczących przeżycia całkowitego, w przyjętym przez wnioskodawcę 20-letnim horyzoncie „dożywotnim”, w dalszym ciągu przeżywa ok. 4% populacji, a śmiertelność na poziomie 99% uzyskiwana jest dla pacjentów w wieku ok. 100 lat. Mając na uwadze wysoką śmiertelność związaną z rozważaną chorobą nowotworową, uwzględnione w modelu przeżycie chorych na CLL wydaje się przeszacowane.	TAK	a) Wnioskodawca doprecyzował założenia w zakresie kosztów związanych ze stosowaniem poszczególnych leków w schemacie. Wnioskodawca stwierdził, że w przypadku gdy schemat leczenia zawiera leki w dwóch różnych rodzajach świadczeń tj. program lekowy i katalog chemioterapii, koszty świadczeń rozliczane są tylko dla jednego rodzaju świadczeń. Agencja zwraca jednak uwagę, że projekt programu lekowego nie wymienia chlorambucylu, który miałby być stosowany w skojarzeniu z obinutuzumabem, a tym samym nie określa dawkowania jak i częstotliwości przyjmowania leku. Dawkowanie chlorambucylu w przedłożonej przez wnioskodawcę AE opiera się na danych zawartych w raporcie FDA. <i>Zgodnie z zasadą rozliczania świadczeń, w przypadku gdy schemat leczenia zawiera leki w dwóch różnych rodzajach świadczeń (program lekowy i katalog chemioterapii), koszty świadczeń „okołolekowych” rozliczane są tylko dla jednego rodzaju świadczenia (aby uniknąć podwójnego naliczania kosztów świadczeń). Dlatego też, w analizie przyjęto, że chory włączony do programu leczenia obinutuzumabem będzie miał większość świadczeń rozliczanych w tym trybie (podanie leku, diagnostyka i monitorowanie leczenia), natomiast stosowany doustnie chlorambucyl generuje jedynie dodatkowy koszt substancji obliczony wg zasad rozliczania chemioterapii.</i> b) Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki oraz uzasadnił długość przyjętego horyzontu analizy ekonomicznej.
AE: Analiza ekonomiczna nie zawiera modelu centralnego na podstawie którego dokonano stosownych obliczeń, co uniemożliwia weryfikację poprawności przedstawionych obliczeń oraz wszystkich przyjętych do analizy założeń, m.in. przeprowadzonej ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia całkowitego.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
AE: W analizie ekonomicznej nie przedstawiono wyników z RSS i bez RSS dla wnioskowanego leku w takim samym wariancie pozostałych kosztów (np. nie przedstawiono wyników w wariancie bez RSS dla Gazyvaro przy jednoczesnym uwzględnieniu rzeczywistych kosztów pozostałych leków, na podstawie komunikatów NFZ oraz	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
danych dotyczących RSS dla rytuksymabu).		
BIA: Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji pacjentów określonych zgodnie z kryteriami włączenia do uwzględnionego programu lekowego, tj. m.in. pacjentów w stanie sprawności według WHO: 1. Wnioskodawca powołuje się na nieaktualną i niezgodną wersję programu lekowego, która zakłada włączenie do programu lekowego pacjentów w stanie sprawności WHO: 0-2.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
BIA: Brak założeń dotyczących uwzględnionych kosztów leczenia z zastosowaniem chlorambucylu w ramach wnioskowanego programu lekowego dla obinutuzumabu – z uwagi na brak uwzględnienia w projekcie programu lekowego chlorambucylu niejasny jest sposób rozliczania kosztów podania i monitorowania leczenia chlorambucylem w schemacie z obinutuzumabem.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca przedstawił stosowne objaśnienie. <i>Chlorambucyl jest lekiem finansowanym ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii, dlatego w przypadku realizacji programu lekowego z udziałem obinutuzumabu, jedynie lek będzie doliczany jako dodatkowe świadczenie do i tak realizowanych świadczeń „okołolekowych” związanych z realizacją programu lekowego</i>
BIA: Nie przedstawiono wyników z RSS i bez RSS dla wnioskowanego leku w takim samym wariantcie pozostałych kosztów (np. nie przedstawiono wyników w wariantcie bez RSS dla Gazyvaro przy jednoczesnym uwzględnieniu rzeczywistych kosztów pozostałych leków, na podstawie komunikatów NFZ oraz danych dotyczących RSS dla rytuksymabu).	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
AE i BIA: W analizach powołano się na dane zaczerpnięte z modelu centralnego, w którym są uwzględnione niepublikowane dane. Nie umożliwiono dostępu do modelu centralnego oraz nie określono źródeł danych uwzględnionych w tym modelu, co uniemożliwia weryfikację przeprowadzonych obliczeń oraz przyjętych założeń.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Gazyvaro nie stanowił jak dotąd przedmiotu oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosowane i refundowane są bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, fludarabina i rytuksymab.

Bendamustyna oraz rytuksymab były już wcześniej przedmiotami oceny Agencji. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji opowiedzieli się za finansowaniem bendamustyny w leczeniu CLL i umieszczeniem jej w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w oddzielnej grupie limitowej. W przypadku rytuksymabu, RK i Prezes Agencji rekomendowali utrzymanie jego finansowania we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie wymienionych substancji w leczeniu CLL.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
BENDAMUSTYNA		
Stanowisko RP nr 128/2012; nr 129/2012; z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levact (bendamustinum hydrochloridum), we wskazaniu:	Rada Przejrzystości uznaje <u>za zasadne</u> finansowanie leku Levact (bendamustinum hydrochloridum), we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej	Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</p> <p>Rekomendacja nr 119/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 100 mg, EAN: 5909990802234 we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</p>	<p>grupie limitowej</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka – korzystny. Na podstawie dostępnych danych uznano, że finansowanie bendamustyny w ocenianym wskazaniu jest efektywne kosztowo i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu państwa publicznego.</p>	<p>chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej. Korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania bendamustyny u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zostały wystarczająco wiarygodnie udokumentowane. Wyniki terapii bendamustyną we wnioskowanym wskazaniu, w porównaniu do terapii chlorambucylem, który stanowi standard leczenia u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny, wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz wyższą ogólną odpowiedź na leczenie. Wyniki przeprowadzonych analiz ekonomicznych wskazują, że stosowanie bendamustyny we wnioskowanym wskazaniu jest efektywne kosztowo. Na podstawie zgromadzonych danych należy uznać za słuszne, aby bendamustyna w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) została objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej, pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu państwa publicznego</p>
<p>Stanowisko RK nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p> <p>w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”</p> <p>Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p> <p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Rada Konsultacyjna <u>uważa za zasadne zmianę sposobu finansowania</u> świadczenia gwarantowanego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w <u>katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii</u>.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest klinicznie istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka – korzystny. Na podstawie dostępnych danych uznano, że finansowanie bendamustyny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii jest opłacalne i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu państwa publicznego.</p>	<p>Prezes Agencji <u>rekomenduje zmianę sposobu finansowania</u> świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w omawianym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, <u>w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej</u> uważa za zasadne umieszczenie substancji czynnej bendamustyna (Levact), we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Prezes Agencji przychylił się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka jest korzystny. Rekomendowana zmiana sposobu finansowania wymiennie ułatwi i przyspieszy dostęp pacjentów do niezbędnego leczenia.</p>
RYTUKSYMAB		
<p>Stanowisko RK nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>w sprawie zmiany poziomu/sposobu</p>	<p>Rada Konsultacyjna <u>uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania</u> świadczenia gwarantowanego w ramach</p>	<p>Prezes Agencji <u>nie rekomenduje usunięcia z wykazu</u> świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”.</p> <p>Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”</p>	<p>katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, odnosząc się do zlecenia oceny świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej wiąże się ze znaczącym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Rytuksymab jest zalecany w wielu wytycznych i rekomendacjach klinicznych jako składnik terapii I oraz II linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych i z tego powodu powinien być podawany jedynie pod nadzorem specjalistów w placówkach, gdzie dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Jednak jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dlatego powinien być finansowany w leczeniu I i II linii przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>	<p>katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”. Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”, tj. pozostawienie rytuksymabu w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Rytuksymab jest produktem leczniczym o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz udowodnionej skuteczności w I i II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Rekomendacje i wytyczne międzynarodowe zalecają rytuksymab w większości schematów terapeutycznych w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z nawrotem choroby lub opornych na leczenie. Zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w leczeniu pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową stanowi opcję terapeutyczną, która w porównaniu do terapii fludarabiną z cyklofosfamidem istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego pacjentów oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i całkowitej remisji choroby).</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C91 – Białaczka limfocytowa

C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziona oraz rzadziej innych narządów. Inaczej mówiąc, w tej chorobie nadmiar komórek powstaje nie przez ich nadprodukcję, ale przez niedostateczne umieranie.

Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej.

Obraz kliniczny

W początkowym okresie przebiega ona bezobjawowo i wtedy jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się > 2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziona i/lub wątroby.

Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej pierścienia Waldeyera oraz innych narządach. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się skłonnością do oportunistycznych infekcji oraz obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych (niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunizacyjna).

Naturalna historia CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. U około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia CLL istotne jest określenie czynników prognostycznych. Systemami rokowniczymi są klasyfikacje Rai i Bineta, uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość). Wadą tych klasyfikacji jest nieuwzględnianie wyników badań obrazowych oraz możliwej immunizacyjnej etiologii niedokrwistości i/lub małopłytkowości.

Stopień	Odsetek chorych	Limfocytoza	Limfadenopatia	Powiększenie śledziony i/lub wątroby	Hb < 11 g/dl	PLT < 100 tys./ μ l	Mediana przeżycia (lata)
Klasyfikacja Rai							
0	30	+	–	–	–	–	12,5
I	25	+	+	–	–	–	8,4
II	25	+	±	+	–	–	6
III	10	+	±	±	+	–	1,5
IV	10	+	±	±	±	+	1,5
Klasyfikacja Bineta							
A	60	Zajęcie \leq 3 obszarów limfatycznych *					> 10
B	30	Zajęcie > 3 obszarów limfatycznych *					5
C	10	Hb < 10 g/dl lub PLT < 100 tys./ μ l					2

* Spośród 5 obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jedno- lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony, wątroby; Hb — hemoglobina (*hemoglobin*), PLT (*platelets*) — płytki krwi

Rycina 1. Klasyfikacje stopnia zaawansowania CLL

Źródło: AOTM-OT-0393

Czynnik prognostyczny	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
Klasyczne		
System Bineta	A	B, C
Naciekanie szpiku kostnego	Nierozlany	Rozlany
Atypowa morfologia	Nie	Tak
Czas zdwojenia limfocytozy	\leq 12 miesięcy	> 12 miesięcy
Nowe		
Markery surowicze*	Prawidłowe	Podwyższone
Kariotyp	Prawidłowy, 13q-	11q-, 17p-
CD38	\leq 30%	> 30%
IgV _H	Zmutowany	Niezmutowany
ZAP-70	Ujemny	Dodatni

*Beta₂-mikroglobulina, kinaza tymidynowa, sCD23; IgV_H — łańcuch ciężki immunoglobuliny

Rycina 2 Klasyfikacja CLL, uwzględniająca nowe czynniki prognostyczne (Montillo i wsp. 2005)

Źródło: AOTM-OT-0393

Kryterium diagnostyczne B-CLL wg National Cancer Institute:

- limfocytoza krwi obwodowej $\geq 5000/\mu\text{l}$;
- limfocyty morfologicznie dojrzałe, a prolimfocyty i komórki limfoplazmacytoidalne stanowią $< 5\%$;
- limfocyty w biopsji aspiracyjnej szpiku stanowią $>30\%$ komórek, przy prawidłowej komórkowości szpiku;
- monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin;
- ekspresja markerów linii B (CD19, CD20, CD23);
- ekspresja CD5.

Wymagane jest spełnienie wszystkich powyższych kryteriów.

Leczenie i cele leczenia

Wskazania do rozpoczęcia leczenia:

- objawy ogólne;
- naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość i/lub małopłytkowość);
- masywna splenomegalia ($> 6\text{ cm}$);
- masywna limfadenopatia ($> 10\text{ cm}$ w największym wymiarze);
- ponad 50-procentowy wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące (lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy);
- powikłania autoimmunizacyjne: niedokrwistość hemolityczna i/lub małopłytkowość immunizacyjna.

Zgodnie z zaleceniami PUO z 2013 roku, do leczenia w chwili rozpoznania kwalifikuje się około 1/3 chorych na CLL, 1/3 po dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci w stopniu zaawansowania CLL Rai 0-II lub Bineta A lub B nie wymagają terapii.

Spośród niżej wymienionych leków w terapii CLL najczęściej stosowny jest chlorambucyl (PUO 2009)

Pro
COP
rabir
bina,
rituk

Rycina 3. Aktualne dostępne metody leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną

Źródło: Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa. PUO 2009

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

W związku z niekontrolowanym przebiegiem CLL wystąpić mogą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba, obniżenie jakości życia.

Źródło: Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa. PUO 2009; Źródło: AOTM-OT-0393

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, kod EAN 5902768001105
Substancja czynna	obinutuzumab
Droga podania	Infuzja

Mechanizm działania	Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygeny przez błonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. <i>Natural killer</i> , NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.
---------------------	---

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	23.07.2014 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1) – Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Cykl 1:</u> zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro, podaje się w 1. - 2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1.-2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia. <u>Cykle 2 do 6:</u> Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro podawana w dniu 1. cyklu
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	-
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK EMA: data nadania statusu 10 października 2012 r.

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa dla obinutuzumabu

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
---	--

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ OBINUTUZUMABEM (ICD 10: C.91.1)
Kryteria włączenia do programu	<p>1. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+ spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej, 2) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, 3) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny; 4) parametry: <ol style="list-style-type: none"> a. CrCl (Creatine Clearance): >30 ml/min oraz <70 ml/min lub b. liczba punktów wg skali CIRS >6; 5) stan sprawności według WHO: 1; 6) obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (the National Cancer Institute – Working Group, WCLL); 7) ujemny wynik badania na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab lub którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) obecność objawów ciężkiego zakażenia; 4) ciąża; 5) rezygnacja pacjenta.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Cykl 1.: zalecaną dawkę obinutuzumabu – 1000 mg – podaje się w 1., 2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego, 28 – dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1.- 2. dniu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p>Cykl 2-6.: zalecaną dawkę obinutuzumabu – 1000 mg podaje się w 1. dniu cyklu.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia obinutuzumabem:</p> <p>Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonane wcześniej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie na obecność antygenu CD20; 2) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 3) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); 4) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta; 5) ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS. <p>Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierającej co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb.</p> <p>Test ciążowy.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia obinutuzumabem:</p> <p>Przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzrostem odsetkowym; 2) stężenie kreatyniny; 3) stężenie kwasu moczowego; 4) aktywność AST, ALT; 5) stężenie bilirubiny całkowitej. <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w Zaleceniach postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) lub Grupy Leczenia Białaczek u Osób Dorosłych Polskiego Towarzystwa</p>

Kryteria zakończenia udziału w programie	Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT PALG). Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia. Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.
---	---

Źródło: na podstawie uzgodnionego programu lekowego

W listopadzie 2013 roku FDA, zatwierdziło lek Gazyva (obinutuzumab z chlorambucylem), jako lek do stosowania wśród pacjentów wcześniej nieleczonych na białaczkę limfocytową.

Decyzja FDA została podyktowana udowodnioną skutecznością produktu obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem chlorambucylu w monoterapii w przeżyciu całkowitym bez progresji choroby (PFS) w randomizowanym badaniu klinicznym w populacji pacjentów chorych na białaczkę limfocytową, którzy dotychczas nie przyjmowali żadnej terapii.

Zalecane dawki do stosowania

Obinutuzumab:

Cykl 1: 100 mg dożylnie dzień 1, 900 mg dzień 2, and 1000 mg dzień 8 i 15.

Cykle 2-6: 1000 mg podawane dożylnie każdego 28 dnia cyklu.

Chlorambucil:

0.5 mg/kg podanie doustne 1 i 15 dnia każdego cyklu

Źródło: Gazyva (obinutuzumab),

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm373263.htm>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Dnia 22 maja 2015 r. Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Odnaleziono 7 rekomendacji:

- 1 wytyczne polskie: PUO 2013;
- 4 wytyczne europejskie: BCSH 2012, ESMO 2011, HOVON 2011, SIE 2006;
- 2 wytyczne północnoamerykańskie: NCCN 2015, AHS 2014.

Spśród odnalezionych rekomendacji jedna (NCCN 2015) zaleca stosowanie obinutuzumabu we wnioskowanym wskazaniu. Jest to jedyna rekomendacja wydana po rejestracji obinutuzumabu w tym wskazaniu.

Rekomendacje w I linii leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, tj. w dobrym stanie zdrowia i z chorobami współistniejącymi, zalecają stosowanie:

- obinutuzumabu w schemacie z chlorambucylem (NCCN 2015);
- chlorambucylu:
 - w monoterapii (NCCN 2015, ESMO 2011, HOVON 2011, SIE 2006, BCSH 2012) ;
 - w połączeniu z ofatumumabem (NCCN 2015);
- bendamustyny w monoterapii (PUO 2013, BCSH 2012);
- zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR lub FC (PUO 2013);
- rytuksymabu:
 - w monoterapii (NCCN 2015);
 - w połączeniu z bendamustyną lub fludarabiną (AHS 2014);
 - w połączeniu z chlorambucylem (NCCN 2015, AHS 2014);
- fludarabiny:
 - w monoterapii (PUO 2013);
 - w połączeniu z rytuksymabem (NCCN 2015);
- kladrybiny (NCCN 2015);
- połączenie cyklofosfamidu, prednizonu i rytuksymabu (NCCN 2015, ESMO 2011).

Natomiast w przypadku braku chorób współistniejących zalecana jest terapia w schemacie FCR lub połączenie fludarabiny i cyklofosfamidu.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2015 Stany Zjednoczone <u>Źródła finansowania:</u> Opłaty członkowskie instytucji współtworzących NCCN</p>	<p>Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych</p> <p>Przegląd literatury i konsensus ekspertów</p>	<p><u>Wytyczne rekomendują do stosowania wnioskowaną technologię</u></p> <p>Leczeniu CLL powinni zostać poddani tylko pacjenci w grupie wysokiego ryzyka (III-IV wg Rai)* lub z wyraźnymi objawami choroby. Poniższe zalecenia w poszczególnych grupach pacjentów zostały przedstawione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanych.</p> <p>U pacjentów w dobrym stanie zdrowia powyżej 70. r.ż. oraz młodszych z istotnymi chorobami współistniejącymi zaleca się w I linii leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Przy braku aberracji chromosomowych:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ G + Clb, ○ ofatumumab + Clb, ○ rytuksymab + C b, ○ bendamustyna ± rytuksymab, ○ G, ○ fludarybina ± rytuksymab, ○ C b, ○ rytuksymab, ○ kładrybina. • <u>Przy mutacji del(11q):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ G + Clb, ○ ofatumumab + Clb, ○ rytuksymab + C b, ○ bendamustynę ± rytuksymab, ○ cyklofosfamid, prednizon ± rytuksymab, ○ małe dawki FCR, ○ C b, ○ Rytuksymab. <p>U pacjentów z mutacją del(17p) w I linii leczenia zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib, • wysokie dawki metyloprednizolonu+rytuksymab, • FCR, • FR, • G+Clb, • alemtuzumab±rytuksymab <p>U pacjentów w złym stanie zdrowia z chorobami współwystępującymi uniemożliwiającymi stosowanie analogów puryny zalecanę są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G+Clb, • ofatumumab+Clb, • rytuksymab+Clb, • G, • rytuksymab, • Clb, • Pulsy kortykosteroidów (dawka uderzeniowa – w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego).
<p>AHS 2014 Alberta <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Diagnostyka i leczenie CLL</p> <p>Przegląd systematyczny literatury naukowej</p>	<p><u>Rekomendacja nie wskazuje na wnioskowaną technologię</u></p> <p>We wczesnym stadium choroby zaleca się czujne wyczekiwanie (obserwacja rozwoju choroby zamiast natychmiastowego wdrożenia leczenia). O podjęciu leczenia należy zdecydować w oparciu o objawy, zaawansowanie choroby i szybkość jej progresji.</p> <p>W I linii leczenia u pacjentów w dobrym stanie zdrowia z chorobami współistniejącymi zaleca się kombinację:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ rytuksymabu i bendamustyny,

Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> o rytuksymabu i fludarabiny o rytuksymabu i chlorambucylu. <p>U pacjentów z mutacją del(17p) można zastosować alemtuzumab lub allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT).</p> <p>Natomiast u pacjentów w dobrym stanie zdrowia bez chorób współwystępujących zaleca się leczenie w schemacie FCR. U pacjentów w złym stanie zdrowia z chorobami współwystępującymi powinno się zaś stosować doustny Clb (pierwszy wybór) lub doustną fludarabinę; dodatkowo powinni oni dostawać przeciwciała monoklonalne anty-CD20.</p> <p>W II linii leczenia rekomendowane są: schemat FCR, fludarabina+alemtuzumab, fludarabina, Clb lub allo-HSCT (zastosowanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych) u młodych pacjentów.</p>
PUO 2013 Polska <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Diagnostyka i leczenie CLL Nie podano metodyki	<u>Rekomendacja nie wskazuje na wnioskowaną technologię</u> U chorych spełniających kryteria podjęcia leczenia opracowane przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), u których stan zdrowia pozwala na podjęcie immunochemioterapii w pełnych dawkach, w I linii leczenia zaleca się zastosowanie schematu FCR. Jeśli wiek i/lub stan ogólny chorego, i/lub choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie FCR w pełnych dawkach, zaleca się podawanie: <ul style="list-style-type: none"> o C b, o zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR (tzw. FCR-Lite) lub FC, o bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii, o albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej. <p>W tzw. grupa wysokiego ryzyka (chorzy wykazujący jedynie stabilizację choroby lub szybką progresję po immunochemio terapii za pomocą FCR lub z mutacją del(17p)) zalecaną terapią jest alemtuzumab w połączeniu z pulsami wysokich dawek glikokortykosteroidów. U pacjentów młodych w tej grupie w dobrym stanie ogólnym i bez chorób towarzyszących należy rozważyć allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT).</p>
BCSH 2012 Wielka Brytania <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Diagnostyka i leczenie CLL Przegląd systematyczny literatury naukowej i konsensus ekspertów	<u>Rekomendacja nie wskazuje na wnioskowaną technologię</u> Niewskazane jest leczenie CLL we wczesnym stadium choroby. U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia bez del(17p) terapię pierwszego wyboru stanowi schemat FCR. Jeśli pacjenci nie mogą być leczeni w schemacie FCR, należy zastosować terapię Clb lub bendamustyną. Rekomendowany jest także udział tych pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących połączenia Clb lub bendamustyny z przeciwciałami anty-CD20.
ESMO 2011 Europa <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Diagnostyka i leczenie CLL Nie podano metodyki	<u>Rekomendacja nie wskazuje na wnioskowaną technologię</u> Leczenie powinno być stosowane ty ko u pacjentów z aktywną, objawową chorobą. We wczesnych stadiach (stadia A i B wg Bineta bez aktywnej choroby, stadia 0, I i II wg Rai bez aktywnej choroby) przy stabilnej chorobie wskazana jest jedynie obserwacja. W stadiach zaawansowanych (stadia A i B wg Bineta z aktywną chorobą, stadium C wg Bineta, stadia 0-II wg Rai z objawami, stadium III-IV wg Rai) zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów w dobrym stanie zdrowia bez chorób współwystępujących: leczenie w schemacie FCR, • u pacjentów z chorobami współwystępującymi I linią leczenia jest Clb. Alternatywę stanowią FC, pentostatyna+cyklofosfamid+rytuksymab lub bendamustyna, • u młodych pacjentów w dobrym stanie zdrowia z aberracją chromosomową del(17p) lub z mutacją p53 zalecany jest alemtuzumab lub allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych.
HOVON 2011 Holandia <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Diagnostyka i leczenie CLL Przegląd badań pierwotnych i opinia ekspertów	<u>Rekomendacja nie wskazuje na wnioskowaną technologię</u> U pacjentów bez wyraźnych objawów wskazane jest tylko czujne wyczekiwanie (obserwacja rozwoju choroby). W I linii leczenia zalecane jest stosowanie schematu FCR. U starszych pacjentów oraz pacjentów z chorobami towarzyszącymi należy stosować monoterapię Clb.
SIE 2006 Włochy <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Leczenie CLL Przegląd literatury naukowej	<u>Rekomendacja nie wskazuje na wnioskowaną technologię</u> I linię leczenia u pacjentów z bardzo dobrym ogólnym stanem zdrowia i bez chorób współistniejących powinno stanowić połączenie fludarabiny i cyklofosfamidu. Natomiast pacjenci, którzy nie mogą podjąć leczenia fludarabiną, powinni otrzymywać monoterapię Clb. Połączenie Clb z terapią steroidami jest wskazane tylko w przypadku komplikacji autoimmunologicznych lub przy wystąpieniu objawów systemowych.

* Skala służąca do przewidywania przebiegu choroby w oparciu o stopień zaawansowania w chwili rozpoznania. Stopień: 0 – dobre rokowanie; I i II – pośrednie rokowanie; III i IV – złe rokowanie. G- obinutuzumab; Clb – chlorambucyl; FCR - fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab; FR - fludarabina + rytuksymab

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów klinicznych oraz stowarzyszeń pacjentów otrzymane przez Agencję w toku prac nad opracowaniem.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych i stowarzyszeń pacjentów

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Chlorambucyl +/- rytuksymab (60%) Fludarabina (w zredukowanej dawce) + cyklofosfamid +/- rytuksymab (30%) Fludarabina (5%) Bendamustyna (5%)	Chlorambucyl +/- rytuksymab Fludarabina (w zredukowanej dawce) + cyklofosfamid +/- rytuksymab Fludarabina	Chlorambucyl w monoterapii	Fludarabina (w zredukowanej dawce) + cyklofosfamid + rytuksymab	Fludarabina (w zredukowanej dawce) + cyklofosfamid + rytuksymab
	– kortykosteroidy – ok. 5% – chlorambucyl ± kortykosteoidy – ok. 10% – rytuksymab + chlorambucyl ± kortykosteroidy – ok. 15% – rytuksymab + cyklofosfamid ± winkrystyna ± kortykosteroidy (R-CVP) – ok. 30% – bendamustyna ± rytuksymab – ok. 30% – rytuksymab + fludarabina w zredukowanej dawce + cyklofosfamid w zredukowanej dawce – ok. 10%	–rytuksymab + chlorambucyl ± kortykosteroidy –rytuksymab + cyklofosfamid ± winkrystyna ± kortykosteroidy (R-CVP) –bendamustyna ± rytuksymab –rytuksymab + fludarabina w zredukowanej dawce + cyklofosfamid w zredukowanej dawce	Chlorambucyl ± kortykosteoidy	Bendamustyna ± rytuksymab	obinutuzumab + chlorambucyl (kategoria 1)
	Metody chemioterapeutyczne: chlorambucyl, kladrybina, fludarabina – stosowane u około 30% pacjentów.	Wnioskowana technologia medyczna Gazyvaro może częściowo zastąpić dotychczas stosowaną chemioterapię u pacjentów w zaawansowanych stadiach PBL, która opiera się na kladrybinie i fludarabinie. Jednocześnie, należy zwrócić uwagę na fakt, iż najlepsze rezultaty daje połączenie wnioskowanej technologii medycznej z dotychczas stosowanym chlorambucylem w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną, nieleczoną wcześniej PBL.	Kladrybina+rituksymab+cyklofosfamid, chlorambucyl wg. „Levact (bendamustyna) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej”, AOTM-OT-039, Warszawa, 2011.	Kladrybina+rituksymab+cyklofosfamid, chlorambucyl; wg. „Levact (bendamustyna) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej”, AOTM-OT-039, Warszawa, 2011.	Ekspert nie wskazał bezpośrednio żadnych technologii, zalecanych do stosowania we wnioskowanym wskazaniu. Ekspert przedstawił bibliografię dotyczącą prowadzonych w Polsce badań klinicznych u chorych z CLL.

Obecnie w Polsce w leczeniu w I linii pacjentów z CLL i chorobami współistniejącymi finansowane ze środków publicznych są: bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, fludarabina, prednizon i rytuksymab. W leczeniu CLL finansowane są też inne substancje, takie jak: asparaginaza, bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, kladrybina, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, interferon alfa-2B, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, tioguanina, winblastyna, winkrystyna. Stosowanie wymienionych substancji nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem (leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę), a także nie jest zalecane w wytycznych dotyczących praktyki klinicznej, w związku z tym nie zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu – tj. w I linii leczenia chorych na CLL

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909991198145	1115.0, Bendamustyna	972,00	1 020,60	1 020,60
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909991198183	1115.0, Bendamustyna	3 888,00	4 082,40	4 082,40
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909990802210	1115.0, Bendamustyna	1 620,00	1 701,00	1 020,60
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909990802234	1115.0, Bendamustyna	6 480,00	6 804,00	4 082,40
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	5909990683567	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	5909991183318	1017.2, Fludarabinum p.o.	1 247,81	1 310,20	1 310,20
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.	5909991183325	1017.2, Fludarabinum p.o.	1 663,74	1 746,93	1 746,93
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990082377	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	306,18
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2 445,01	2 567,26	2 567,26
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990418824	1035.0, Rituximabum	6 112,52	6 418,15	6 418,15

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Leki refundowane dostępne w aptece na recepte w całym zakresie zarejestrowanych wskazan i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	8,32*	1,18
	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego – prednison	9,72	12,10*	5,92
	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,46	29,62*	29,62
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	20,34*	11,85
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	27,95*	23,70

*Cena detaliczna

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedstawionych analizach wnioskodawca jako komparator do obinutuzumabu stosowanego z chlorambucylem w leczeniu chorych na CLL wskazał rytuksymab z chlorambucylem oraz chlorambucyl w monoterapii. Opis wybranych komparatorów i kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej.

Wnioskodawca wskazał, że we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu CLL, dostępne i stosowane są także inne schematy oparte na rytuksymabie: FCR-lite, rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem, z bendamustyną, jak również chlorambucyl z prednizonem i bendamustyna w monoterapii. Jednakże przy wyborze komparatorów wnioskodawca uwzględnił jedynie te leki, dla których istniała możliwość przeprowadzenia porównania z obinutuzumabem u w skojarzeniu z chlorambucylem.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
rytuksymab z chlorambucylem i chlorambucyl w monoterapii	<p>R-C1b i C1b uwzględniono jako komparator ze względu na fakt, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> o stanowią opcje terapeutyczne obecnie finansowane w Polsce, o są wymieniane w polskich i zagranicznych wytycznych postępowanie klinicznego, o zostały wskazane przez ekspertów klinicznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym, o zostały porównane w badaniu klinicznym z interwencją ocenianą. <p><i>Biorąc pod uwagę liczne schematy leczenia możliwe do zastosowania w populacji docelowej, uwzględniając ich udziały, możliwość porównawczej oceny na podstawie bezpośredniego badania RCT oraz brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego z innymi schematami, jako komparatory wybrano rytuksymab z chlorambucylem oraz chlorambucyl w monoterapii (łącznie obejmują ██████████). Należy zaznaczyć, że w wytycznych NCCN rytuksymab z chlorambucylem wymieniany jest jako optymalny schemat pierwszego wyboru (po obinutuzumabie), (...) i może być traktowany jako optymalna technologia alternatywna i jednocześnie najczęściej stosowana w ocenianym wskazaniu w polskich warunkach.</i></p> <p>Dodatkowo w uzupełnieniu względem wymagań minimalnych wnioskodawca uzasadnił, że: <i>Odnaleziono tylko jedno badanie RCT dotyczące zastosowania obinutuzumabu w populacji dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Umożliwia ono wiarygodne porównanie obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem versus rytuksymab z chlorambucylem (rekomendowana na pierwszym miejscu optymalna technologia alternatywna, jednocześnie najczęściej stosowana w ocenianym wskazaniu) oraz versus chlorambucyl w monoterapii.</i></p> <p><i>Jednak celem oceny możliwości porównania pośredniego z innymi potencjalnymi komparatorami (mającymi co najmniej 3% udziałów w polskich warunkach) – innymi schematami opartymi na rytuksymabie: FCR-lite (rytuksymab, zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu), rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem, rytuksymab z bendamustyną oraz bendamustyną w monoterapii i chlorambucylem z prednizonem, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny badań z randomizacją. Nie odnaleziono prób klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie pośrednie obinutuzumabu z pozostałymi rozpatrywanymi komparatorami, co potwierdził także raport weryfikacyjny NICE (NICE 2014).</i></p>	<p>Wybór wskazanych komparatorów zasadny.</p> <p>Szczegółowy komentarz pod tabelą.</p>

Komentarz Agencji

Agencja uważa, że uwzględnienie tylko rytuksymabu z chlorambucylem i chlorambucylu w monoterapii jako komparatorów wobec obinutuzumabu z chlorambucylem w AKL wnioskodawcy może ograniczać wiarygodności raportu.

Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca praktyka kliniczna, a tym samym wskazana technologia alternatywna powinna być tożsama we wszystkich częściach analizy. Przy porównywaniu komparatorów wskazanych przez wnioskodawcę w części analizy klinicznej i przedstawionych w analizie wpływu na budżet lub analizie ekonomicznej, Agencja zauważyła brak zgodności pomiędzy wymienionymi częściami raportu.

Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich refundowanych technologii opcjonalnych dla G-C1b stosowanych w populacji docelowej. Komparatory wskazane przez wnioskodawcę w AKL stanowią jedne z opcji leczenia populacji z CLL, jednakże należy podkreślić, iż na dzień złożenia wniosku na liście leków refundowanych znajdowały się także inne produkty lecznicze finansowane we wnioskowanych wskazaniach, które zdaniem Agencji powinny zostać uwzględnione w analizach wnioskodawcy.

Uzasadnienie wnioskodawcy wskazujące, iż z uwagi na brak badań pozwalających na porównanie leku Gazyvaro z innymi schematami (niż rytuksymab z chlorambucylem i chlorambucyl w monoterapii) nie mogą zostać uznane za technologie alternatywne dla wnioskowanego produktu, w opinii Agencji jest niewystarczające. Ponadto odnalezione rekomendacje kliniczne wymieniają m.in. rytuksymab w monoterapii lub w schematach FCR-lite lub FC czy bendamustynę w monoterapii jako zalecane do stosowania we wnioskowanych wskazaniach (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*).

Jednocześnie należy zaznaczyć, że na podstawie danych uzyskanych przez wnioskodawcę od ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym wnioskodawcy, jako najczęściej stosowaną terapię w leczeniu populacji docelowej dla obinutuzumabu wymienia się: schemat rytuksymabu z chlorambucylem (), FCR-lite () czy rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem () (pozostałe wymienione schematy to: rytuksymab z bendamustyną (), chlorambucyl w monoterapii (), chlorambucyl z prednizonem (), bendamustyna w monoterapii ()).

Eksperti kliniczni, do których Agencja skierowała prośbę o opinię dot. refundacji leku Gazyvaro, w odpowiedzi obok rytuksymabu z chlorambucylem czy chlorambucyl +/- kortykosteroidy wskazali także schemat FCR, fludarabinę i bendamustynę w monoterapii jako schematy leczenia, które w praktyce klinicznej zostaną zastąpione przez interwencję ocenianą.

NFZ w trakcie korespondencji z MZ na etapie uzgadniania treści programu lekowego zaznaczył, że brak jest badań klinicznych, które pozwoliłyby na porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, tj. bendamustyną w monoterapii, schematem FCR czy FC. W opinii NFZ, porównanie obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem vs chlorambucyl w monoterapii lub w porównaniu do rytuksymabu z chlorambucylem nie odzwierciedla aktualnej praktyki klinicznej (nie jest zalecana przez wytyczne PTOK 2013).

Podsumowując, zdaniem Agencji przytoczone powyżej argumenty (przeprowadzenie bezpośredniego porównania na podstawie dostępnego badania RCT oraz brak badań pozwalających na przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z innymi schematami) wskazują, że technologia wnioskowana powinna zostać porównana także z pozostałymi komparatorami określonymi przez ekspertów klinicznych i wskazanymi w wytycznych praktyki klinicznej.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję odnaleziono 5 badań (Hoy 2015, Delgado 2014, Shah 2014, Lodzynski 2014 oraz Breuer 2014) dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem we wnioskowanej populacji pacjentów.

Na potrzeby uzupełnień do wymagań minimalnych, w analizie klinicznej wnioskodawca przeprowadził aktualizację przeglądu systematycznego, w wyniku którego odnaleziono dwa nowe badania opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (24.12.2014 r.): Goede 2015 (badanie pierwotne), prezentujące uaktualnione dane dla badania CLL11, oraz publikację Hoy 2015, będącą nowym opracowaniem wtórnym.

Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

W każdym z opracowań włączonych do przeglądu systematycznego wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u chorych z CLL wcześniej nieleczonych zostały oparte głównie na wynikach badania Goede 2014, które również zostało włączone do AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające obinutuzumab w leczeniu CLL (z wykorzystaniem informacji z tabeli 4. w AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Hoy 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł, autor jest zatrudniony przez Adis/Springer</p>	<p>Cel: ocena farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa terapii obinutuzumabem u chorych z CLL</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy: MEDLINE (1949 – 22 grudnia), EMBASE (od 1996), rejestry badań klinicznych i strony internetowe; słowa kluczowe: obinutuzumab, afutuzumab, GA101, R7159. Poproszono o dodatkowe informacje producenta leku.</p>	<p>Populacja: chorzy z CLL, którzy otrzymywali obinutuzumab</p> <p>Porównane interwencje: obinutuzumab</p> <p>Punkty końcowe: nie określono</p> <p>Metodyka badań: nie określono</p>	<p>Włączone badania: do oceny obinutuzumabu włączono jedno badanie III fazy opisane w publikacji pełnotekstowej Goede 2014 oraz w abstrakcie do tego badania (Freeman 2014), a także w wynikach zamieszczonych na stronach internetowych FDA (FDA 2014) i EMA (EMA 2014).</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność kliniczna</u> G-C1b vs C1b</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (ocena badacza): HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), p < 0,0001 • PFS (ocena niezależna): HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,27), p < 0,0001 • OS: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p < 0,005 • Czas przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>): HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), p < 0,0001 • czas do następnego leczenia: HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), p < 0,0001 • ORR: 77,3% vs 31,4%, p < 0,0001 • CR: 22,3% vs 0% (wartość p - nie podano) <p>G-C1b vs R-C1b</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (ocena badacza): HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,0001 • PFS (ocena niezależna): HR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,54), p < 0,0001 • OS: HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06); zaznaczono, że brak wystarczających danych do ustalenia wiarygodnego HR • czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń: HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), p < 0,0001 • czas do następnego leczenia: HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0018 • ORR: 78,4% vs 65,0%, p < 0,0001 • CR: 20,7% vs 7,0% • Remisja molekularna (szp k): 19,5% vs 2,6%, p < 0,001 • Remisja molekularna (krew): 37,7% vs 3,3%, p < 0,001 <p><u>Bezpieczeństwo</u> G-C1b vs C1b</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs ogółem: 94% vs 83% • AEs 3-5. stopnia: 73% vs 50% • ciężkie (<i>serious</i>) AEs: 41% vs 38% • związane z leczeniem: 86% vs 54% • neutropenia: 41% vs 18% <p>G-C1b vs R-C1b</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs ogółem: 89% vs 94% • AEs 3-5. stopnia: 70% vs 55% • Ciężkie (<i>serious</i>) AEs: 39% vs 32% • związane z leczeniem: 86% vs 69% • reakcje związane z wlewem: 66% vs 38% • neutropenia: 38% vs 32% <p>Wnioski autorów: W opisywanym badaniu kombinacja obinutuzumab+C1b była efektywna w przedłużeniu PFS, przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, czasu do kolejnego leczenia i ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z C b w monoterapii oraz z połączeniem rytuksymab+C1b, jednak pełne dane</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Ladzynski 2015 <u>Źródło finansowania:</u> badanie finansowano w ramach projektu „Operational Programme Innovative Economy”, nr umowy POIG.02.03.00-00-003/09-00. Autorzy zaznaczyli, że sponsor nie miał żadnego udziału w przeprowadzeniu badania, jak również nie uczestniczył w publikacji manuskryptu.</p>	<p>Cel: przeprowadzenie metaanalizy sieciowej (w oparciu o przegląd systematyczny) mającej na celu porównanie przeżycia chorych z CLL wcześniej nieleczonych, otrzymujących różne interwencje (w tym obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem) Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukiwane bazy: Pubmed oraz Cochrane, wyszukiwanie do stycznia 2014.</p>	<p>Populacja: objawowi pacjenci z CLL, wcześniej nieleczeni Porównane interwencje: chlorambucyl, fludarabina, rytuksymab, alemtuzumab, bendamustyna, kladrybina, pentostatyna, obinutuzumab oraz ofatumumab Punkty końcowe: PFS, OS Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>dotyczące przeżywalności będą dostępne dopiero po dłuższym okresie obserwacji (follow-up). Obecnie dostępne dowody wskazują, iż obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem stanowi korzystną opcję terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL.</p> <p>Włączone badania: do oceny obinutuzumabu włączono: pełnotekstową publikację Goede 2014^a opisującą badanie III fazy Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność kliniczna:</u> W podgrupie starszych chorych uzyskane w wyniku metaanalizy sieciowej przewidywane mediany PFS były najdłuższe u chorych otrzymujących obinutuzumab wraz z chlorambucylem (60 miesięcy [95% CI: 8; 333]); podobnie, najdłuższą medianą OS przewidywano (na podstawie modelowania parametrów ponad okres obserwacji przyjęty w badaniu) w przypadku tego leku (90 miesięcy [95 CI: 48, nie osiągnięta]); w obu przypadkach mediany PFS i OS dla G-Clb były prawie dwukrotnie dłuższe względem najlepszego wyniku dla pozostałych leków. Również w całej analizowanej populacji przewidywane mediany PFS oraz OS były najdłuższe dla terapii G-Clb i wyniosły odpowiednio 81 [(95% CI: 49; 139)] oraz 98 [(95% CI: 47; nie osiągnięta)] <u>Bezpieczeństwo:</u> nie przedstawiono Wnioski autorów: W populacji starszych pacjentów obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby w stopniu większym niż chlorambucyl, fludarabina oraz chlorambucyl w skojarzeniu z ofatumumabem oraz rytuksymabem. Wydłużeniu przeżycia wolnego od progresji towarzyszyło znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego.</p>
<p>Delgado 2014 <u>Źródło finansowania:</u> badanie zostało sfinansowane z grantów Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer nr RT 06/0020/002051 i RT 12/0036/0023, Spanish Ministry of Science, Institutu Carlos III FIS PI080304, Generalitat de Catalunya 2009SGR1008 oraz CLL Global Foundation; część autorów zgłosiła konflikt interesów polegający na otrzymaniu subsydiów za wykłady lub konsultacje, bądź otrzymaniu grantów z firm farmaceutycznych</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny dotyczący nowych opcji terapeutycznych dla chorych z CLL (w tym ocena obinutuzumabu) Synteza wyników: jakościowa Przeszukiwane bazy: Pubmed, słowa kluczowe: chronic, lymphocytic, treatment i therapy oraz abstrakty z konferencji ASH, EHA, ICML, IWCLL oraz ASCO z 2013 r.</p>	<p>Populacja: chorzy z CLL Porównane interwencje: nowe leki stosowane w leczeniu CLL, które mogą zwiększyć skuteczność chemioterapii: ofatumumab, obinutuzumab, ublitumab, lenalidomid, idelalis b, ibrutinib, IPI-145, GS-9820, CC-292, ABT-199 Punkty końcowe: nie określono Metodyka badań: nie określono</p>	<p>Włączone badania: do oceny obinutuzumabu włączono: pełnotekstową publikację Goede 2014^a oraz 2 doniesienia konferencyjne: Morschhauser 2009 (część próby GAUGUIN) i Brown 2013 (badanie GALTON) Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność kliniczna:</u> W populacji chorych wcześniej nieleczonych z przeciwskazaniem do stosowania fludarabiny częstość ORR była istotnie większa wśród pacjentów leczonych G-Clb w porównaniu do R-Clb: 78% vs 65% (w tym odpowiedź całkowita 21% vs 7%); także znamienne dłuższa była mediana przeżycia bez progresji choroby: 27 vs 15 miesięcy. <u>Bezpieczeństwo:</u> Neutropenię w stopniu 3.-4. odnotowano u 33% chorych leczonych G-Clb i u 27% pacjentów otrzymujących R-C b; częściej u chorych leczonych obinutuzumabem obserwowano AEs związane z wlewem (odpowiednio 20% vs 4%); częstość zakażenia 3.-4. stopnia ciężkości była taka sam w obu wymienionych grupach i wynosiła 7%. Wnioski autorów: Nowe leki stosowane w skojarzeniu z chemioterapią (przeciwciała monoklonalne, w tym obinutuzumab, immunomodulatory czy inhibitory poszczególnych szlaków komórkowych rozwoju nowotworu) zwiększają jej skuteczność nawet wśród pacjentów chorych na CLL o złym rokowaniu (np. opornością na chemioterapię czy nawrotami po wcześniejszym leczeniu).</p>
<p>Shah 2014 <u>Źródło finansowania:</u> badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy nie</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem u chorych z</p>	<p>Populacja: chorzy z CLL, wcześniej nieleczeni Porównane interwencje: obinutuzumab</p>	<p>Włączone badania: do oceny obinutuzumabu włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 badania I fazy: doniesienia konferencyjne Morschhauser 2009 (część próby GAUGUIN), Brown 2013 (badanie GALTON) oraz publikacja pełnotekstowa Sehn 2012, • 1 badanie II fazy: Cartron 2011 (doniesienie konferencyjne),

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
zgłosili konfliktu interesów	<p>CLL, wcześniej nieleczonych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy Pubmed, od sierpnia 2002 do marca 2014, słowa kluczowe: obinutuzumab, GA101, anti-CD20 antibody i CLL oraz dokumenty FDA i abstrakty ASH</p>	<p>Punkty końcowe: nie określono.</p> <p>Metodyka badań: nie określono.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1 badanie III fazy: Goede 2014[^] (publikacja pełnotekstowa), <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>G-Clb vs R-Clb</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), p = 0,08 PFS: HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,001 ORR: 78% vs 65% CR: 21% vs 7%, p < 0,001 remisja molekularna (szpik): 19,5% vs 2,6%, p < 0,001 remisja molekularna (krew): 37,7% vs 3,3%, p < 0,001 <p>G-Clb vs Clb</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p < 0,002 PFS: 26,7 vs 11,1 miesiąca, HR = 0,19, p < 0,0001 <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>G-Clb vs R-Clb</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs ogółem: 70% vs 55% neutropenia: 33% vs 28% niedokrwistość: 4% vs 4% trombocytopenia: 10% vs 3% leukopenia: 4% vs 1% zakażenia: 12% vs 14% AEs związane z wlewem: 20% vs 4% zgony: 4% vs 6% zespół rozpadu nowotworu: 4% vs < 1% <p>Wnioski autorów: Obinutuzumab jest bezpiecznym i efektywnym przeciwciałem monoklonalnym trzeciej generacji w leczeniu starszych pacjentów z CLL z współistniejącymi chorobami, u których przeciwwskazane jest stosowanie terapii z udziałem fludarabiny (badanie nie podaje dawki leku). Wykazano, że może on stać się terapią z wyboru w pierwszej linii leczenia CLL, zastępując rytuksymab.</p>
<p>Breuer 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>badanie powstało przy współpracy z Italian Horizon Scanning Project (IHSP) oraz Polską Agencją Oceny Technologii Medycznych (AHTAPoL) w ramach European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) finansowanego z grantu Komisji Europejskiej.</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny, wykonany w ramach raportu HTA, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu u chorych wcześniej nieleczonych z CLL</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy Medline, Embase, CRD, Cochrane Central, 16 kwietnia 2014, słowa kluczowe: chronic lymphocytic leukaemia, obinutuzumab, gazyva oraz afutuzumab;</p>	<p>Populacja: chorzy z CLL, wcześniej nieleczeni</p> <p>Porównane interwencje: obinutuzumab</p> <p>Punkty końcowe: nie określono</p> <p>Metodyka badań: badania kliniczne II i III fazy, wyniki programów rozszerzonego dostępu (z ang. <i>compassionate use</i>)*, metaanalizy</p>	<p>Włączone badania: do oceny obinutuzumabu włączono jedno badanie III fazy opisane w publikacji pełnotekstowej Goede 2014 oraz suplementie do niej (Goede 2014b) oraz wynikach zamieszczonych na stronie internetowej FDA (FDA 2013)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>G-Clb vs Clb</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (mediana): HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), p < 0,001 OS: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p = 0,002 czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (z ang. <i>event-free survival</i>): HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), p < 0,0001 czas do następnego leczenia: HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), p < 0,0001 <p>G-Clb vs R-Clb</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Nie zamieszczono informacji o konfliktach interesów.			<ul style="list-style-type: none"> • PFS (mediana): HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,001 • OS: HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), p = 0,08 • czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń: HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), p < 0,0001 • czas do następnego leczenia: HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0018 <p>Bezpieczeństwo</p> <p>AEs występowały częściej w grupie G-C b. Jakiegokolwiek AEs stopnia 3 lub wyższego występowały u 73% i 70% pacjentów leczonych G-Clb w odpowiednio na etapie 1a i 2 w porównaniu z 50% u pacjentów otrzymujących Clb w monoterapii w etapie 1a badania i u 55% otrzymujących R-Clb w etapie 2 badania.</p> <p>Neutropenia, reakcje związane z wlewem, zakażenia oraz trombocytopenia występowały częściej w grupie chorych leczonych G-Clb.</p> <p>Wnioski autorów: Terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem lub rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem znacząco wpływa na czas przeżycia wolny od progresji choroby (G-Clb vs Clb: 26,7 miesięcy vs 11,1 miesięcy, HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), p < 0,001 oraz R-Clb vs Clb: 16,3 miesięcy vs 11,1 miesięcy, HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,001).</p>

^ badania spełniające kryteria włączenia w raporcie (opisane w postaci publikacji pełnotekstowych);

*metoda terapii lekami w fazie badawczej stosowana wobec pacjentów cierpiących na choroby zagrażające życiu, które nie poddają się skutecznemu leczeniu terapiami alternatywnymi lub za pomocą dostępnych leków. Sposób ten pozwala na korzystanie z leków, które nie otrzymały jeszcze dopuszczenia do obrotu. Użytkownikami takich programów są również chorzy, którzy z różnych przyczyn nie mogą zostać włączeni do badania klinicznego (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp)

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia opracowań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono przegląd systematyczny.

Wyszukiwanie badań klinicznych zostało przeprowadzone niezależnie przez dwóch analityków, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE,
- *the Cochrane Library*,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.pl).

Wnioskodawca przeprowadził przegląd doniesień konferencyjnych w celu identyfikacji streszczeń, w których przedstawiono dodatkowe wyniki do odnalezionych badań RCT, włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17 i 19 grudnia 2014 (aktualizacja przeglądu dnia 4 maja 2015 r.)

W strategii nie predefiniowano kryteriów wyszukiwania odnośnie punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Proces weryfikacji badań klinicznych został przeprowadzony prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych odnaleziono 1 pierwotne badanie spełniające warunki kwalifikacji do analizy: Goede 2014 (publikacje Goede 2015, Goede 2014 i Goede 2013, doniesienia konferencyjne Goede 2013a i Goede 2014a). W badaniu tym uczestniczyli wcześniej nieleczeni chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL), którzy z powodu współistniejących chorób nie mogli zostać poddani leczeniu pełną dawką fludarabiny.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie (data wyszukiwania: 23.04.2015 r.) w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library, w zakresie badań oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo leku Gazyvaro (obinutuzumab + chlorambucyl) we wnioskowanej populacji pacjentów. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną dodatkową publikację do badania Goede 2015, która została uwzględniona w analizie wnioskodawcy w ramach przekazanych uzupełnień względem wymagań minimalnych.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy dla przeprowadzonego porównania.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla obinutuzumabu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny	-
Interwencja	obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, podawany w zarejestrowanym schemacie dawkowania;	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	rytuksymab z chlorambucylem oraz chlorambucyl w monoterapii;	-
Punkty końcowe	przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie bez zdarzeń (progresja lub nawrót, zgon, kolejna linia leczenia), czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, odpowiedź na leczenie, w tym remisja molekularna, jakość życia i bezpieczeństwo.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów; • badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego • doniesienia konferencyjne 	-
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	-

Uwagi Agencji

Na etapie wstępnej weryfikacji analizy klinicznej wnioskodawcy wykryto niespójności w opisie dotyczącym uzasadnienia odnośnie wyboru komparatorów, a zaprojektowaną strategią wyszukiwania. Kryteria włączenia badań dot. komparatorów zawierały ograniczenia do rytuksymabu z chlorambucylem oraz do chlorambucylu w monoterapii z pominięciem innego aktywnego leczenia tj. cyklofosfamidu, prednizonu i bendamustyny.

Przedstawione kryteria selekcji badań klinicznych nie pozwoliły na wiarygodną ocenę i nie stanowiły podstawy do stwierdzenia o braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego względem wszystkich komparatorów.

Wnioskodawca wraz z uzupełnieniem do wymagań minimalnych załączył dodatkowy przegląd systematyczny uwzględniający badania z randomizacją, który potwierdził brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego z innymi schematami opartymi na rytuksymabie (FCR-lite, rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem, rytuksymab z bendamustyną), a także z bendamustyną w monoterapii i chlorambucylem z prednizonem.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 publikacje, które opisywały jedno dwu-etapowe, randomizowane badanie kliniczne CLL11 – próbę **Goede 2014**. Było to badanie wieloosrodkowe, 3 – ramienne, typu otwartego, które dotyczyło leczenia pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) obinutuzumabem (G) w połączeniu z chlorambucylem (Clb) w porównaniu z monoterapią chlorambucylem (Clb) lub z terapią rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem (R-Clb) (przy czym wyniki porównujące Clb vs R-Clb nie zostało przedstawione w niniejszej analizie).

Badanie CLL11, zostało opisane w publikacjach Goede 2014 i Goede 2013, w której przedstawiono wyniki fazy wstępnej mającej na celu określenie możliwości zastosowania terapii w większej populacji chorych, oraz w publikacji zaprezentowanej w formie listu do redakcji Goede 2015, w której przedstawiono uaktualnione wyniki dla tego badania.

Zidentyfikowano także streszczenia prezentujące dodatkowe dane do włączonego badania RCT – doniesienie Goede 2013a oraz doniesienie Goede 2014a, w którym zaprezentowano dodatkowe wyniki badania klinicznego CLL11 w podgrupie chorych przechodzących z monoterapii chlorambucylem na obinutuzumab/chlorambucyl.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonego badania klinicznego z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

W poniżej tabeli przedstawiono charakterystykę badania włączonego do analizy dotyczącą populacji docelowej, tj. chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Goede 2014</p> <p>Publikacje: Goede 2015, Goede 2014 i Goede 2013, doniesienia Goede 2013a oraz Goede 2014a</p> <p>Źródło finansowania: Hoffmann-La Roche</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie III fazy, randomizowane. • Bez zaślepienia. • Hipoteza <i>superiority</i>. • Randomizacja blokowa z uwzględnieniem regionu geograficznego i stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji Bineta jako czynników stratyfikacji • wieloosrodkowe: 189 ośrodków w 26 krajach, • ocena w skali Jadad: 3/5 pkt., • 1 etap badania: porównanie G-Clb vs Clb oraz R-Clb vs Clb, data odcięcia danych odpowiednio: lipiec 2012 r. i sierpień 2012 r.; aktualizacja obu analiz: maj 2013 r.; • 2. etap badania: porównanie: G-Clb vs R-Clb: data odcięcia danych: maj 2013 r. 	<p>Okres leczenia: 6 cykli 28-dniowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • G-Clb: obinutuzumab w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, następnie w 1. dniu w kolejnych cyklach + chlorambucyl w 1. i 15. dniu cyklu każdego cyklu; • R-Clb (aktywna kontrola): rytuksymab w 1. dniu każdego cyklu + chlorambucyl w 1. i 15. dniu każdego cyklu • Clb (aktywna kontrola): chlorambucyl w 1. i 15. dniu każdego cyklu <p>Dawkowanie leków: obinutuzumab dożylnie 1000 mg, rytuksymab dożylnie 375 mg/m² pc. w 1. cyklu, później 500 mg/m² pc. w kolejnych cyklach (cykle 2-6), chlorambucyl doustnie 0,5 mg/kg mc. (w dawce równej medianie dawki w badaniach potwierdzających niemniejszą skuteczność [non-interiory] chlorambucylu w porównaniu z fludarabiną u chorych z CLL);</p> <p>W wyn ku zmiany protokołu (17 października 2011 r.) zmniejszono dawkę obinutuzumabu podczas pierwszego cyklu leczenia (i wydłużono czas wlewu leku) w celu kontroli działań niepożądanych (u 140 chorych). Modyfikacja leczenia: czasowe wstrzymanie lub całkowite przerwanie terapii, lub opóźnienie dawki leku w celu kontroli działań niepożądanych; Dodatkowe leczenie: premedykacja allopurynolem,</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła białaczka limfocytowa z ekspresją antygenu CD20 (CLL CD20+), potwierdzona według kryteriów IWCLL, • choroba objawowa lub w stopniu zaawansowania C w klasyfikacji Bineta, wymagająca rozpoczęcia leczenia, • istotne kliniczne choroby współistniejące – całkowity wyniki wg klasyfikacji CIRS > 6 punktów lub klirens kreatyniny 30-69 ml/min. oszacowany metodą Cockcroft-Gaulta, • brak wcześniejszego leczenia CLL, • wiek ≥ 18 lat • oczekiwana długość życia > 6 miesięcy • gotowość do przestrzegania protokołu badania • całkowita liczba neutrofilów ≥ 1,5 × 10⁹/l i płytek krwi ≥ 75 × 10⁹/l (dopuszczano mniejsze wartości obu parametrów pod warunkiem, że cytopenia była spowodowana chorobą współistniejącą i u chorego nie występowały inne zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. zespół mielodysplastyczny, hipoplazja szp ku kostnego) • kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ sterylizacji chirurgicznej; dodatkowo możliwy był udział kobiet ≥ 2 lata po menopauzie ○ po wyrażeniu gotowości do stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia oraz w okresie 6 i 12 miesięcy po jego zakończeniu, odpowiednio u mężczyzn otrzymujących chlorambucyl i u kobiet przyjmujących przeciwciała monoklonalne. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozwój CLL w agresywną postać NHL (zespół Richtera) • dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anti-HBV (dopuszczano udział chorych z przeciwciałami pod warunkiem niewykrywalnego stężenia DNA wirusa), oraz na obecność przeciwciał anti-HCV, chyba że RNA wirusa było niewykrywalne • upośledzenie ≥ 1 organu lub układu narządów ocenione na 4 punkty w klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem oczu, uszu, jamy nosowej, gardła i krtani • nieprawidłowa czynność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) i wątroby • nowotwór złośliwy w wywiadzie, mogący utrudnić przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników (dopuszczano udział chorych z wyleczonym nowotworem, pod warunkiem, że był w stadium remisji bez leczenia przez ≥ 2 lata przed włączeniem) • aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybiczne wymagające leczenia systemowego • potwierdzone zakażenie HIV-1 lub wirusem ludzkiej białaczki T-komórkowej typu 1, • wcześniejsza terapia CLL • przyjęcie jakiegokolwiek żywej szczepionki w okresie ≤ 28 dni przed randomizacją, • ciężkie (severe) reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na mysie lub humanizowane przeciwciała monoklonalne • potwierdzona nadwrażliwość lub alergia na humanizowane przeciwciała monoklonalne (murine products) 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza (INV)</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC), • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), • czas do rozpoczęcia drugiej linii leczenia, • odpowiedź na leczenie według kryteriów IWCLL, • ocena remisji molekularnej – brak (-) lub obecność (+) komórek białaczkowych w szpiku lub krwi (choroby resztkowej – MRD) 3 miesiące po zakończeniu leczenia, • ocena jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30, • ocena bezpieczeństwa,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>paracetamolem, lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami oraz przyjmowanie płynów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem leku i zespołu rozpadu guza (u chorych z liczbą limfocytów > 25 × 10⁹/l po 12 kwietnia 2011 r. i u wszystkich chorych po 25 czerwca 2011 r.); leki przeciwnadciśnieniowe (zabronione po 17 października 2011 r.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na chlorambucyl lub jakikolwiek inny składnik leku • ciąża lub karmienie piersią. <p><u>Liczebność grup:</u> 1 etap: G-Clb: 238 vs Clb: 118 2 etap: G-Clb: 333 vs R-Clb: 330</p>	

W poniższych tabelach przedstawiono definicje i metody pomiaru punktów końcowych we włączonym do analizy badaniu oraz opis wykorzystanych w nim skal.

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych

Punkt końcowy	Opis
PFS Czas wolny od progresji choroby (<i>progression free survival</i>)	czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub nawrotu choroby lub zgonu pacjenta
OS Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)	czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny
EFS Przeżycie wolne od zdarzenia (<i>event free survival</i>)	czas pomiędzy randomizacją a wystąpieniem progresji choroby lub nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęciem nowego leczenia przeciwnowotworowego
ORR Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>objective response rate</i>)	suma pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR) i częściową odpowiedzią na leczenie (PR)
CR Całkowita odpowiedź (<i>complete response</i>)	potwierdzano w badaniu tomografii komputerowej. w przypadku całkowitej odpowiedzi wykonywano również biopsję szpiku kostnego. uwzględniono chorych z tzw. odpowiedzią cytopeniczną (spełnienie kryteriów IWCLL, ale z obecną utrzymującą się cytopenią),
PR Częściowa odpowiedź (<i>partial response</i>)	potwierdzano w badaniu tomografii komputerowej. Uwzględniono chorych z całkowitą odpowiedzią, u których limfocyty utworzyły grudki w szpiku kostnym (ang. nodular partial response).

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Gazyvaro w populacji chorych na CLL włączono 1 badanie RCT III fazy z dwiema grupami kontrolnymi otrzymującymi chlorambucyl w monoterapii oraz rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem (dwa etapy badania). Odnaleziono badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością i ze względu na brak zaślepienia zostało ocenione na 3/5 pkt w skali Jadad.

Populacja biorąca udział w badaniu była zgodna z populacją docelową dla programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C. 91.1)”.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę odnoszące się do uwzględnionych badań:

- *Odnaleziono tylko 1 badanie RCT oceniające obinutuzumab podawany z chlorambucylem (G-Clb) w porównaniu z monoterapią chlorambucylem (Clb) lub terapią rytuksymabem i chlorambucylem (R-Clb); nie odnaleziono prób klinicznych dotyczących ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które wzmocniłyby wnioskowanie. Należy jednak uwzględnić, że ze względu na małą liczbę pacjentów z CLL choroba ta jest uważana za rzadko występującą, zatem w dniu 10 października 2012 r. produkt GAZYVARO uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach);*
- *w badaniu Goede 2014 nie zastosowano zaślepienia, co mogło wpłynąć na ocenę subiektywnych punktów końcowych, przy czym w analizie głównego punktu końcowego – przeżycia bez progresji choroby, wprowadzono ocenę przez niezależną, zaślepioną komisję;*
- *dawkowanie chlorambucylu w badaniu Goede 2014 było niższe niż rejestrowane w części innych badań klinicznych lub w praktyce klinicznej, autorzy przedstawili jednak argumentację dotyczącą wyboru dawki, na podstawie mediany dawki stosowanej w badaniu klinicznym CLL5 (doniesienie Eichhrost 2007), w którym potwierdzono nie mniejszą skuteczność tego leku w porównaniu do fludarabiny u starszych pacjentów z CLL;*
- *w badaniu Goede 2014 analiza przeżycia całkowitego uwzględniała chorych z grupy monoterapii Clb, którzy w trakcie okresu obserwacji rozpoczęli II linię leczenia obinutuzumabem; autorzy nie zastosowali żadnych metod statystycznych korygujących ewentualny wpływ nowej terapii na oszacowanie median OS.*

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez Agencję:

- Brak badań pozwalających na porównanie G-Clb z innymi technologiami stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, wskazaną przez klinicystów w ramach badania ankietowanego.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na odnalezienie tylko jednego badania RCT dla leku Gazyvaro we wnioskowanej populacji pacjentów nie przeprowadzono syntezy ilościowej wyników.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu Goede 2014 (akronim badania: CLL11) oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii obinutuzumabem podawanym z chlorambucylem (G-Clb) u wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy z powodu znaczących schorzeń współistniejących nie mogli otrzymać standardowej terapii opartej na pełnych dawkach fludarabiny.

Badanie składało się z dwóch etapów. W pierwszym etapie badania CLL11 zrandomizowano 589 pacjentów w stosunku 2: 2: 1, odpowiednio do grup G-Clb, R-Clb i Clb. W drugim etapie badania dodatkowo 192 pacjentów leczonych wcześniej za pomocą monoterapii chlorambucylem zrandomizowano do grup G-Clb lub R-Clb.

Etap I: Porównanie G - Clb vs Clb w monoterapii (mediana okresu obserwacji 23 m-ce).

Etap II: Porównanie G - Clb vs R – Clb (mediana okresu obserwacji 19 m-cy).

Ze względu na brak podwójnego zaślepienia w tym badaniu, przeprowadzono dodatkową ocenę z udziałem niezależnej komisji badaczy.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania G-Clb vs R-Clb oraz G-Clb vs Clb – pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Ocena	Interwencja		Komparator		HR (95% CI), p
	N	mediana PFS (95% CI)	N	mediana PFS (95% CI)	
G-Clb vs R-Clb					
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>					
Badacza	333	26,7 mies.	330	15,2 mies.	0,39 (0,31; 0,49) p < 0,001
Niezależnej komisji	333	26,7 mies.	330	14,9 mies.	0,42 (0,33; 0,54) p < 0,0001
G-Clb vs R-Clb					
<i>Mediana okresu obserwacji: bd (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>					
Badacza [^]	333	29,2 mies.	330	15,4 mies.	0,40 (0,33; 0,50), p < 0,001
G-Clb vs Clb					
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>					
Badacza	238	26,7 mies.	118	11,1 mies.	0,18 (0,13; 0,24) p < 0,001
Niezależnej komisji	238	27,2 mies.	118	11,2 mies.	0,19 (0,14; 0,27) p < 0,0001
G-Clb vs Clb					
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>					
Badacza	238	23,0 mies.	118	10,9 mies.	0,14 (0,09; 0,21) p < 0,001
G-Clb vs Clb					
<i>Mediana okresu obserwacji: bd (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>					
Badacza [^]	333	29,9 mies.	330	11,1 mies.	0,18 (0,14; 0,24), p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] Ocena punktu końcowego dokonana przez badacza – na podstawie aktualnej rekomendacji NICE 2015

W badaniu Goede 2014 odnośnie przeżycia bez progresji choroby (PFS) na każdym etapie badania wykazano istotną statystycznie przewagę schematu G-Clb względem:

- R-Clb - (w ocenie badacza):
 - w momencie odcięcia danych maj 2013: przeżycie bez progresji choroby było dłuższe o 11,5 miesiąca (26,7 vs 15,2 miesiąca, HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,001);

- w momencie odcięcia danych kwiecień 2014: przeżycie bez progresji choroby było dłuższe o 13,8 miesiąca (29,2 vs 15,4 miesiąca, HR = 0,40 [95% CI: 0,33; 0,50], p < 0,001).
- Clb w monoterapii (w ocenie badacza):
 - w momencie odcięcia danych lipiec 2012: przeżycie bez progresji choroby było dłuższe o 12,1 miesiąca (23,0 vs 10,9 miesiąca, HR= 0,14 (0,09; 0,21), p < 0,0001)
 - w momencie odcięcia danych maj 2013: przeżycie bez progresji choroby było dłuższe o 15,6 miesiąca (26,7 vs 11,1 miesiąca, HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), p < 0,001 (odcięcie danych: maj 2013 r.),
 - w momencie odcięcia danych kwiecień 2014: przeżycie bez progresji choroby było dłuższe o 18,8 miesiąca (29,9 vs 11,1 mies. HR=0,18 (0,14; 0,24), p < 0,001).

Wykazana powyżej istotność statystyczna wyników została potwierdzona w ocenie niezależnej komisji.

Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania G-Clb vs R-Clb oraz G-Clb vs Clb – przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			HR (95% CI), p
	N	liczba zdarzeń (%)	mediana OS (95% CI)	N	liczba zdarzeń (%)	mediana OS (95% CI)	
G-Clb vs R-Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>							
Przeżycie całkowite	333	27* (8%)	nie osiągnięto	330	40* (12%)	nie osiągnięto	0,66 (0,41; 1,06) p = 0,08
G-Clb vs R-Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: bd (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>							
Przeżycie całkowite	333	45 (14%*)	nie osiągnięto	330	63 (19%*)	nie osiągnięto	0,70 (0,47; 1,02); p = 0,0632
G-Clb vs Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>							
Przeżycie całkowite	238	21* (9%)	nie osiągnięto	118	24* (20%)	nie osiągnięto	0,41 (0,23; 0,74) p = 0,002
G-Clb vs Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>							
Przeżycie całkowite	238	bd.	nie osiągnięto	118	bd.	nie osiągnięto	0,68 (0,29; 1,60) p = 0,3820
G-Clb vs Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: bd (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>							
Przeżycie całkowite	238	37 (16%*)	nie osiągnięto	118	34 (29%*)	nie osiągnięto	0,47 (0,29; 0,76); p = 0,0014

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy, którzy przerwali leczenie pozostawali w obserwacji i byli uwzględniani w analizie po wystąpieniu u nich zdarzenia, niezależnie od tego czy rozpoczęli drugą linię leczenia czy nie.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść G-Clb wykazano dla porównania względem Clb w momencie aktualizacji analizy po odcięciu danych:

- w maju 2013 r., HR=0,41 (0,23; 0,74),
- oraz w kwietniu 2014 r., HR=0,47 (0,29; 0,76); p = 0,0014.

W badaniu Goede 2014, w każdej z analizowanych grup okres obserwacji był za krótki do wystąpienia wystarczającej liczby zgonów do oszacowania mediany OS (mediany OS nie osiągnięto) tj. liczba zgonów w obu grupach była zbyt mała, pomimo dłuższego przeżycia w grupie G-Clb wyniki nie osiągnęły progu istotności.

Przeżycie wolne od zdarzenia oraz czas do rozpoczęcia II linii leczenia (EFS)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania G-Clb vs R-Clb oraz G-Clb vs Clb – przeżycie wolne od zdarzenia oraz czas do rozpoczęcia II linii leczenia (EFS)

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		HR (95% CI), p
	N	mediana (95% CI)	N	mediana (95% CI)	
G-Clb vs R-Clb					
<i>(Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>					
Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, ang. <i>Event-Free Survival</i>)	333	26,1 mies.	330	14,3 mies.	0,43 (0,34; 0,54) p < 0,0001
Czas do rozpoczęcia II linii	333	nie osiągnięto	330	30,8 mies.	0,59 (0,42; 0,82)

leczenia					p = 0,0018
G-C1b vs R-C1b					
<i>Mediana okresu obserwacji: bd (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>					
Czas do rozpoczęcia II linii leczenia	333	42,7 mies.	330	32,7 mies	0,54 (0,40; 0,72); p < 0,001
G-C1b vs C1b					
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy; odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>					
Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, ang. <i>Event-Free Survival</i>)	238	26,1 mies.	118	10,8 mies.	0,19 (0,14; 0,25) p < 0,0001
Czas do rozpoczęcia II linii leczenia	238	nie osiągnięto	118	14,8 mies.	0,24 (0,16; 0,35) p < 0,0001

W zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) istotną statystycznie przewagę G-C1b wykazano dla danych odciętych w maju 2013 r. względem:

- R-C1b - mediana EFS 26,1 vs 14,3 miesiąca, HR=0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), p < 0,0001,
- C1b - mediana EFS 26,1 vs 10,8 miesiąca, HR=0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), p < 0,0001,

W zakresie czasu do rozpoczęcia II linii leczenia wykazano istotną statystycznie przewagę G-C1b względem:

- R-C1b: w momencie odcięcie danych:
 - w maju 2013 r. HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0018
 - w kwietniu 2014 r. HR=0,54 (95% CI: 0,40; 0,72), p<0,001
- C1b (odcięcie danych w maju 2013 r.) HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), p < 0,0001.

W grupie G-C1b liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany czasu do rozpoczęcia II linii leczenia, a w grupach R-C1b i C1b mediany tego czasu wyniosły odpowiednio 30,8 i 14,8 i miesiąca.

Odpowiedź na leczenie i remisja molekularna

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania G-C1b vs R-C1b oraz G-C1b vs C1b – odpowiedź na leczenie oraz remisja molekularna

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		RB (95% CI), p
	N	n (%)	N	n (%)	
G-C1b vs R-C1b					
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>					
ORR (CR + PR) – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	333	261* (78,4%)	330	215* (65,1%)	1,20 (1,09; 1,33)*, NNT = 8 (6; 16)*; p < 0,001
CR [^] – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	333	69* (20,7%)	330	23* (7,0%)	2,97 (1,92; 4,64)*, NNT = 8 (6; 12)*
PR [§] – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	333	192* (57,7%)	330	192* (58,1%)	0,99 (0,87; 1,13), NS*
Brak komórek białaczkowych (MRD-)# we krwi (ITT)	231	87 (37,7%)	243	8 (3,3%)	11,44 (5,80; 22,87)*, NNT = 3 (3; 4)*; p < 0,001
Brak komórek białaczkowych (MRD-)# w szpiku kostnym (ITT)	133	26 (19,5%)	114	3 (2,6%)	7,43 (2,49; 22,72)*, NNT = 6 (5; 11)*; p < 0,001
G-C1b vs C1b					
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy; odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>					
ORR (CR + PR) – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	238	184 (77,3%)*	118	37* (31,4%)	2,47 (1,90; 3,29)*, NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001
CR [^] – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	238	53* (22,3%)	118	0 (0%)	53,16 (5,69; 512,03)*, NNT = 5 (4; 6)*
PR [§] – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	238	131* (55,0%)	118	37* (31,4%)	1,76 (1,33; 2,37)*, NNT = 5 (3; 8)*
G-C1b vs C1b					
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>					
ORR (CR + PR) – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	238	180* (75,5%)	118	36* (30,2%)	2,48 (1,90; 3,33)*, NNT = 3 (2; 3)*
CR [^] – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	238	53* (22,2%)	118	0 (0%)	53,16 (5,69; 512,03)*, NNT = 5 (4; 6)*
PR [§] – odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL	238	127 (53,3%)*	118	36* (30,2%)	1,75 (1,32; 2,38)*, NNT = 5 (4; 9)*
Brak komórek białaczkowych (MRD-)# we krwi (ITT)	132	41 (31,1%)	80	0 (0%)	50,43 (5,46; 485,99)*, NNT = 4 (3; 5)*
Brak komórek białaczkowych (MRD-)# w szpiku kostnym (ITT)	88	15 (17,0%)	30	0 (0%)	10,68 (1,20; 104,39)*, NNT = 7 (4; 17)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym chorzy z CR, u których występowała uporczywa cytopenia (chorzy z tzw. całkowitą odpowiedzią cytopeniczną);

[§] w tym chorzy z PR, u których limfocyty tworzyły grudki w szpiku kostnym (ang. *nodular partial response*);

w ocenie centralnej, wykonanej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)

Dla porównania G-Clb vs R-Clb wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji odnośnie:

- ORR: RB = 1,20 (95% CI: 1,09; 1,33), NNT = 8 (95% CI: 6; 16),
- CR: RB = 2,97 (95% CI: 1,92; 4,64), NNT = 8 (95% CI: 6; 12),
- remisji molekularnej w ocenie próbek krwi obwodowej: RB = 11,44 (95% CI: 5,80; 22,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i w biopsji szpiku kostnego: RB = 7,43 (95% CI: 2,49; 22,87), NNT = 6 (95% CI: 5; 11).

Odnośnie częściowej odpowiedzi na leczenie nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Dla porównania G-Clb vs Clb wykazano IS przewagę ocenianej interwencji odnośnie:

- ORR: RB = 2,47 (95% CI: 1,90; 3,29); NNT = 8 (95% CI: 6; 16),
- CR: RB=3,16 (5,69; 512,03), NNT = 5 (4; 6),
- PR: RB=1,76 (1,33; 2,37), NNT = 5 (3; 8)
- wystąpienia remisji molekularnej w ocenie próbek krwi obwodowej RB = 50,43 (95% CI: 5,46; 485,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 5) i w biopsji szpiku kostnego: RB = 10,68 (95% CI: 1,20; 104,39), NNH = 7 (95% CI: 4; 17).

Jakość życia

W badaniu wykazano brak różnic w jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami mierzonej do momentu wystąpienia progresji choroby. Jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Autorzy badania nie przedstawili szczegółowych danych, uniemożliwiając tym samym wyliczenie parametrów statystycznych dla ocenianego punktu końcowego.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównań G-Clb vs R-Clb oraz G-Clb vs Clb na podstawie badania Goede 2014

Punkt końcowy	Porównanie (mediana okresu obserwacji)	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Zgony z powodu AEs ogółem	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	15*	4%*	321	21*^	7%*	0,68 (0,36; 1,29), NS
	G-Clb vs C b (19 i 23 msc.)	336	15*	4%*	118	11*	9%*	0,479 (0,231; 1,002), NS
Zgony z powodu AEs związanych z leczeniem (u co najmniej 3%)	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	2^	< 1%*	321	1^^	< 1%*	1,91 (0,25; 14,55), NS
	G-Clb vs C b (19 msc.)	336	2^	< 1%*	118	3^	2,5%*	0,23 (0,05; 1,16), NS
SAEs ogółem (u ≥ 1% pacjentów w którejkolwiek grupie, związanych i niezwiązanych z leczeniem w ocenie badacza)	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	131	39%	321	102	32%	1,227 (0,997; 1,513), NS
	G-Clb vs C b (23 msc.)	241	99	41%	116	44	38%	1,08 (0,83; 1,44), NS
Najczęstsze SAEs^^								
Infekcje	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	42	13%	321	45	14%	0,89 (0,60; 1,32), NS
	G-Clb vs C b (23 msc.)	241	28	12%	116	17	15%	0,79 (0,46; 1,39), NS
Kolejny nowotwór	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	19	6%	321	18	6%	1,01 (0,54; 1,87), NS
	G-Clb vs C b (23 msc.)	241	17	7%	116	5	4%	1,64 (0,65; 4,21), NS
Reakcje związane z wlewem	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	34	10%	321	5	2%	6,50 (2,67; 15,96), NNH = 12 (9; 20)
	G-Clb vs C b (23 msc.)	241	27	11%	116	nd.**	nd.**	-
Działania niepożądane ogółem								
AEs ogółem	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	286	89%	321	315	94%	0,87 (0,82; 0,91), NNT = 8 (6; 11)
	G-Clb vs C b (23 msc.)	241	227	94%	116	96	83%	1,14 (1,05; 1,26), NNH = 9 (6; 22)
AEs ≥ 3. stopnia	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	235	70%	321	177	55%	1,27 (1,13; 1,44), NNH = 7 (5; 14)
	G-Clb vs C b (23 msc.)	241	175	73%	116	58	50%	1,45 (1,21; 1,79), NNH = 5 (4; 9)
	G-Clb vs C b (14,5 vs 13,6 msc.)	240	161*	67%	116	48*	41%	1,62 (1,30; 2,07), NNH = 4 (3; 7)
Przerwanie leczenia z powodu AEs								
Ogółem	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	44	13%*	321	25	8%*	1,68 (1,06; 2,67), NNH = 19 (10; 159)
	G-Clb vs Clb (23 msc.)	214	33	14*	116	16	14%	0,99 (0,58; 1,73), NS

Punkt końcowy	Porównanie (mediana okresu obserwacji)	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Z powodu reakcji związanej z wlewem	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	25	7%	321	3	<1%	7,96 (2,59; 24,64), NNH = 16 (11; 27)
Z powodu reakcji związanej z rozpadem guza	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	1	<1%	321	0	0%	2,87 (0,24; 34,81), NS
Wstrzymanie lub opóźnienie leczenia								
Z powodu reakcji związanej z wlewem	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	121	36%	321	67	21%	1,73 (1,34; 2,23), NNH = 7 (5 ;13)
Z powodu reakcji związanej z rozpadem guza	G-Clb vs R-Clb (19 msc.)	336	2	<1%	321	0	0%	4,78 (0,43; 53,10), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** chlorambucyl stosowano doustnie

^ w tym: udar krwotoczny (n = 1), szpiczak plazmocytowy (n = 1);

^ z zatrzymanie akcji serca; dodatkowo autorzy badania zaznaczyli, że w przypadku 1 zgonu nie było możliwe ustalenie związku z leczeniem; uwzględnienie tego przypadku w obliczeniach nie zmieniło wniosku o różnicy między grupami, RR = 0,96 (95% CI: 0,17; 5,39), NS;

§ w tym: krwawienie wewnątrzczaszkowe (n = 1), niewydolność oddechowa (n = 1), zakażenie dróg oddechowych (n = 1);

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów chorych na CLL wykazano następujące IS różnice związane ze stosowaniem G-Clb:

a) względem R-Clb:

- **mniej ryzyko** występowania działań niepożądanych ogółem (AEs): RR = 0,87 (95% CI: 0,82; 0,91), NNT = 8 (95% CI: 6; 11),
- **większe ryzyko** występowania AEs ≥ 3 . stopnia: RR = 1,27 (95% CI: 1,13; 1,44), NNH = 7 (95% CI: 5; 14),
- **większe ryzyko** występowania reakcji związanej z wlewem (SAEs): RR = 6,50 (95% CI: 2,67; 15,96), NNH = 12 (95% CI: 9; 20),
- **większe ryzyko** przerywania leczenia z powodu AEs ogółem RR=1,68 (1,06; 2,67), NNH = 19 (10; 159) oraz z powodu reakcji związanej z leczeniem RR=7,96 (2,59; 24,64), NNH = 16 (11; 27),
- **większe ryzyko** modyfikacji leczenia z powodu reakcji związanej z wlewem RR=1,73 (1,34; 2,23), NNH = 7 (5 ;13).

b) względem Clb:

- **większe ryzyko** występowania działań niepożądanych ogółem (AEs): RR = 1,14 (95% CI: 1,05; 1,26), NNH = 9 (95% CI: 6; 22)
- **większe ryzyko** występowania AEs ≥ 3 . stopnia: RR = 1,45 (95% CI: 1,21; 1,79), NNH = 5 (95% CI: 4; 9).
- **większe ryzyko** występowania AEs ≥ 3 . stopnia w analizie przeprowadzonej przed aktualizacją (odcięcie danych lipiec 2012r.) (G-Clb vs Clb (14,6 vs 13,6 msc.)). W grupie pacjentów otrzymujących G-Clb RR = 1,62 (95% CI: 1,30; 2,07), NNH = 4 (95% CI: 3; 7).

Nie wykazano IS różnic w zakresie ryzyka występowania zgonów z powodu działań niepożądanych ogółem oraz z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem i w zakresie ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem, jak i najczęstszych działań tego typu – infekcji i nowotworów.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównań G-Clb vs R-Clb oraz G-Clb vs Clb na podstawie badania Goede 2014

Punkt końcowy	Porównanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
Poszczególne działania niepożądane (u $\geq 3\%$ chorych w którejkolwiek grupie)						
Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy dla G-Clb vs R-Clb 23 miesiące dla G-Clb vs Clb (odcięcie danych: maj 2013 r.)						
Reakcje związane z wlewem ^{***}	G-Clb vs R-Clb	336	221 (66%)#	321	121 (38%)	1,74 (1,49; 2,06), NNH = 4 (3; 5)
	G-Clb vs Clb (maj 2013 r.)	241	166 (69%)	116	nd. [^]	-
	G-Clb vs Clb (lipiec 2012 r.)	240	50* (21%)	116	nd. [^]	-
Neutropenia	G-Clb vs R-Clb	336	128 (38%)	321	103 (32%)	1,19 (0,96; 1,47), NS
	G-Clb vs Clb (maj 2013 r.)	241	98 (41%)	116	21 (18%)	2,25 (1,51; 3,43), NNH = 5 (4; 8)
	G-Clb vs Clb (lipiec 2012 r.)	240	82* (34%)	116	17* (15%)	2,33 (1,48; 3,77), NNH = 6 (4; 10)
Nudności	G-Clb vs R-Clb	336	40 (12%)	321	42 (13%)	0,91 (0,61; 1,36), NS

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)

Punkt końcowy	Porównanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
	G-Clb vs Clb	241	32 (13%)	116	29 (25%)	0,53 (0,34; 0,83), NNT = 9 (5; 32)
Niedokrwistość	G-Clb vs R-Clb	336	37 (11%)	321	35 (11%)	1,01 (0,66; 1,56), NS
	G-Clb vs Clb	241	30 (12%)	116	12 (10%)	1,20 (0,65; 2,26), NS
Trombocytopenia	G-Clb vs R-Clb	336	48 (14%)	321	21 (7%)	2,18 (1,35; 3,55), NNH = 13 (8; 32)
	G-Clb vs Clb	241	37 (15%)	116	9 (8%)	1,98 (1,01; 3,94), NNH = 14 (8; 544)
Biegunka	G-Clb vs R-Clb	336	34 (10%)	321	24 (7%)	1,35 (0,83; 2,22), NS
	G-Clb vs Clb	241	25 (10%)	116	13 (11%)	0,93 (0,50; 1,74), NS
Zmęczenie	G-Clb vs R-Clb	336	27 (8%)	321	30 (9%)	0,86 (0,53; 1,41), NS
	G-Clb vs Clb	241	17 (7%)	116	12 (10%)	0,68 (0,34; 1,37), NS
Gorączka	G-Clb vs R-Clb	336	29 (9%)	321	24 (7%)	1,15 (0,69; 1,93), NS
	G-Clb vs Clb	241	25 (10%)	116	8 (7%)	1,50 (0,72; 3,20), NS
Zaparcia	G-Clb vs R-Clb	336	28 (8%)	321	16 (5%)	1,67 (0,93; 3,01), NS
	G-Clb vs Clb	241	17 (7%)	116	12 (10%)	0,68 (0,34; 1,37), NS
Astenia	G-Clb vs R-Clb	336	23 (7%)	321	25 (8%)	0,88 (0,51; 1,51), NS
	G-Clb vs Clb	241	18 (7%)	116	8 (7%)	1,08 (0,50; 2,39), NS
Kaszel	G-Clb vs R-Clb	336	25 (7%)	321	19 (6%)	1,26 (0,71; 2,22), NS
	G-Clb vs Clb	241	23 (10%)	116	8 (7%)	1,38 (0,66; 2,97), NS
Ból głowy	G-Clb vs R-Clb	336	21 (6%)	321	18 (6%)	1,11 (0,61; 2,04), NS
	G-Clb vs Clb	241	18 (7%)	116	8 (7%)	1,08 (0,50; 2,39), NS
Wymioty	G-Clb vs R-Clb	336	19 (6%)	321	22 (7%)	0,83 (0,46; 1,48), NS
	G-Clb vs Clb	241	13 (5%)	116	14 (12%)	0,45 (0,22; 0,91), NNT = 15 (8; 132)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	G-Clb vs R-Clb	336	19 (6%)	321	10 (3%)	1,82 (0,87; 3,79), NS
	G-Clb vs Clb	241	17 (7%)	116	8 (7%)	1,02 (0,47; 2,27), NS
Zapalenie oskrzeli	G-Clb vs R-Clb	336	12 (4%)	321	16 (5%)	0,72 (0,35; 1,47), NS
	G-Clb vs Clb	241	11 (5%)	116	8 (7%)	0,66 (0,28; 1,57), NS
Zmniejszenie apetytu	G-Clb vs R-Clb	336	10 (3%)	321	9 (3%)	1,06 (0,45; 2,51), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	9 (8%)	0,43 (0,18; 1,05), NS
Zapalenie płuc	G-Clb vs R-Clb	336	17 (5%)	321	20 (6%)	0,81 (0,44; 1,51), NS
	G-Clb vs Clb	241	12 (5%)	116	4 (3%)	1,44 (0,51; 4,19), NS
Duszności	G-Clb vs R-Clb	336	9 (3%)	321	13 (4%)	0,66 (0,29; 1,49), NS
	G-Clb vs Clb	241	5 (2%)	116	8 (7%)	0,30 (0,11; 0,86), NNT = 21 (9; 159)
Ból brzucha	G-Clb vs R-Clb	336	14 (4%)	321	10 (3%)	1,34 (0,62; 2,91), NS
	G-Clb vs Clb	241	11 (5%)	116	6 (5%)	0,88 (0,35; 2,26), NS
Wysypka	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	19 (6%)	0,40 (0,18; 0,89), NNT = 29 (15; 190)
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	3 (3%)	1,28 (0,38; 4,41), NS
Bezsennaść	G-Clb vs R-Clb	336	12 (4%)	321	9 (3%)	1,27 (0,56; 2,91), NS
	G-Clb vs Clb	241	9 (4%)	116	5 (4%)	0,87 (0,31; 2,43), NS
Ból stawów	G-Clb vs R-Clb	336	16 (5%)	321	8 (2%)	1,91 (0,85; 4,31), NS
	G-Clb vs Clb	241	11 (5%)	116	3 (3%)	1,76 (0,55; 5,82), NS
Obrzęk obwodowy	G-Clb vs R-Clb	336	11 (3%)	321	17 (5%)	0,62 (0,30; 1,28), NS
	G-Clb vs Clb	241	7 (3%)	116	4 (3%)	0,84 (0,27; 2,66), NS
Zawroty głowy	G-Clb vs R-Clb	336	12 (4%)	321	8 (2%)	1,43 (0,61; 3,37), NS
	G-Clb vs Clb	241	10 (4%)	116	5 (4%)	0,96 (0,35; 2,65), NS
Świąd	G-Clb vs R-Clb	336	11 (3%)	321	11 (3%)	0,96 (0,43; 2,13), NS
	G-Clb vs Clb	241	9 (4%)	116	5 (4%)	0,87 (0,31; 2,43), NS
Zakażenie górnych dróg oddechowych	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	15 (5%)	0,51 (0,22; 1,16), NS
	G-Clb vs Clb	241	5 (2%)	116	5 (4%)	0,48 (0,15; 1,53), NS
Ból pleców	G-Clb vs R-Clb	336	16 (5%)	321	9 (3%)	1,70 (0,78; 3,72), NS
	G-Clb vs Clb	241	12 (5%)	116	2 (2%)	2,89 (0,74; 11,44), NS
Zakażenie dróg moczowych	G-Clb vs R-Clb	336	18 (5%)	321	5 (2%)	3,44 (1,34; 8,86), NNH = 27 (15; 93)
	G-Clb vs Clb	241	15 (6%)	116	3 (3%)	2,41 (0,77; 7,69), NS
Ból w nadbrzuszu	G-Clb vs R-Clb	336	9 (3%)	321	6 (2%)	1,43 (0,54; 3,83), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	5 (4%)	0,77 (0,27; 2,20), NS
Leukopenia	G-Clb vs R-Clb	336	21 (6%)	321	6 (2%)	3,34 (1,41; 7,98), NNH = 23 (13; 69)
	G-Clb vs Clb	241	17 (7%)	116	0 (0%)	16,88 (1,77; 165,13), NNH = 15 (9; 25)
Zakażenie dróg oddechowych	G-Clb vs R-Clb	336	9 (3%)	321	7 (2%)	1,23 (0,48; 3,15), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	4 (3%)	0,96 (0,32; 2,97), NS
Ból w klatce piersiowej	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	9 (3%)	0,85 (0,34; 2,11), NS
	G-Clb vs Clb	241	7 (3%)	116	2 (2%)	1,68 (0,41; 7,08), NS
Gorączka neutropeniczna	G-Clb vs R-Clb	336	10 (3%)	321	4 (1%)	2,39 (0,80; 7,14), NS
	G-Clb vs Clb	241	6 (2%)	116	5 (4%)	0,58 (0,19; 1,76), NS
Niestrawność	G-Clb vs R-Clb	336	7 (2%)	321	8 (2%)	0,84 (0,32; 2,19), NS

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)

Punkt końcowy	Porównanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
Opryszczka jamy ustnej	G-Clb vs Clb	241	6 (2%)	116	4 (3%)	0,72 (0,22; 2,35), NS
	G-Clb vs R-Clb	336	11 (3%)	321	5 (2%)	2,10 (0,77; 5,74), NS
Skurcze mięśni	G-Clb vs Clb	241	9 (4%)	116	1 (< 1%)	4,33 (0,73; 26,34), NS
	G-Clb vs R-Clb	336	3 (< 1%)	321	7 (2%)	0,41 (0,12; 1,44), NS
Zespół rozpadu guza	G-Clb vs Clb	241	3 (1%)	116	2 (2%)	0,72 (0,15; 3,59), NS
	G-Clb vs R-Clb	336	14 (4%)	321	0 (0%)	27,71 (2,84; 272,45), NNH = 25 (15; 41)
Ból jamy ustnej i gardła	G-Clb vs Clb	241	10 (4%)	116	1 (< 1%)	4,81 (0,81; 29,06), NS
	G-Clb vs R-Clb	336	3 (< 1%)	321	3 (< 1%)	0,96 (0,22; 4,11), NS
Hiperurykemia	G-Clb vs Clb	241	3 (1%)	116	4 (3%)	0,36 (0,09; 1,42), NS
	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	2 (< 1%)	3,82 (0,93; 15,83), NS
Nowozdiagnozowane nowotwory ^{^^}	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	0 (0%)	8,20 (0,84; 82,13), NS
	G-Clb vs R-Clb	336	13 (4%) ^s	321	13 (4%) ^b	0,96 (0,46; 2,00), NS
G-Clb vs Clb	241	12 (5%) ^s	116	5 (4%) ^s	1,16 (0,44; 3,10), NS	
Poszczególne działania niepożądane o co najmniej 3. stopniu ciężkości						
Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy dla G-Clb vs R-Clb i 23 miesiące dla G-Clb vs Clb (odcięcie danych: maj 2013 r.)						
Reakcje związane z wlewem 3-4. stopnia [#]	G-Clb vs R-Clb	336	67 (20%) ^{##}	321	12 (4%)	5,33 (2,98; 9,62), NNH = 7 (5; 9)
	G-Clb vs Clb	241	51 (21%)	116	nd. [^]	-
Reakcje związane z wlewem prowadzące do hospitalizacji	G-Clb vs R-Clb	336	26 (8%)	321	5 (2%)	4,97 (2,00; 12,41), NNH = 17 (11; 32)
	G-Clb vs Clb	241	bd.	116	bd.	-
Neutropenia 3-4. stopnia [#]	G-Clb vs R-Clb	336	111 (33%)	321	91 (28%)	1,17 (0,93; 1,47), NS
	G-Clb vs Clb	241	84 (35%)	116	18 (16%)	2,25 (1,45; 3,58), NNH = 6 (4; 11)
Niedokrwistość	G-Clb vs R-Clb	336	14 (4%)	321	12 (4%)	1,11 (0,53; 2,33), NS
	G-Clb vs Clb	241	11 (5%)	116	5 (4%)	1,06 (0,40; 2,87), NS
Trombocytopenia	G-Clb vs R-Clb	336	35 (10%)	321	10 (3%)	3,34 (1,71; 6,57), NNH = 14 (9; 28)
	G-Clb vs Clb	241	27 (11%)	116	5 (4%)	2,60 (1,07; 6,43), NNH = 15 (9; 151)
Leukopenia	G-Clb vs R-Clb	336	15 (4%)	321	3 (1%)	4,78 (1,50; 15,32), NNH = 29 (16; 86)
	G-Clb vs Clb	241	13 (5%)	116	0 (0%)	13,02 (1,36; 128,24), NNH = 20 (11; 40)
Infekcje ^{^^}	G-Clb vs R-Clb	336	40 (12%)	321	44 (14%)	0,87 (0,58; 1,29), NS
	G-Clb vs Clb	241	27 (11%)	116	16 (14%)	0,81 (0,46; 1,45), NS
Zespół rozpadu guza	G-Clb vs R-Clb	336	6 (2%)	321	0 (0%)	12,42 (1,23; 126,22), NNH = 57 (27; 169)
	G-Clb vs Clb	241	bd.	116	bd.	-
Zespół rozpadu guza prowadzący do hospitalizacji	G-Clb vs R-Clb	336	4 (1%)	321	0 (0%)	8,60 (0,83; 89,66), NS
	G-Clb vs Clb	241	bd.	116	bd.	-
Zapalenie płuc	G-Clb vs R-Clb	336	13 (4%)	321	17 (5%)	0,73 (0,37; 1,46), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	4 (3%)	0,96 (0,32; 2,97), NS
Gorączka neutropeniczna	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	4 (1%)	1,91 (0,62; 5,92), NS
	G-Clb vs Clb	241	4 (2%)	116	5 (4%)	0,39 (0,11; 1,31), NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

¹ przedstawiono dane dotyczące AEs występujących u ≥ 3% pacjentów w którejkolwiek grupie, związanych i niezwiązanych z leczeniem w ocenie badacza;[#] u 65% chorych reakcje związane z wlewem leku wystąpiły podczas 1. cyklu leczenia; nie zaobserwowano, aby liczba limfocytów we krwi obwodowej, jak i zaawansowanie choroby (ang. *tumor burden*), były silnymi czynnikami predykcyjnymi ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem; stosowanie premedykacji, podobnie jak zmiana dawkowania obinutuzumabu (podanie pierwszej dawki leku w ciągu dwóch dni po 17 października 2011 r.) w umiarkowanym stopniu zmniejszało częstość występowania tych reakcji;^{##} nie odnotowano zgonów z powodu reakcji związanych z wlewem leku;[^] chlorambucyl stosowano doustnie;^{^^} złośliwe, łagodne lub niesprecyzowane, występujące 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki leku w danej grupie;^s w tym rak płaskonabłonkowy skóry: G-Clb vs R-Clb: 4% vs 4%, G-Clb vs Clb: 2% vs 0%; pozostałe nowotwory wystąpiły u < 1% chorych w grupach obu porównań (u 1-3 chorych), w tym: rak prostaty, rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak płuc, rak podstawnomórkowy, zespół mielodysplastyczny, rak nerki, gruczolakorak układu pokarmowego (ang. *adenocarcinoma gastric*), guz podścieliska przewodu pokarmowego, rogowiak kolczystokomórkowy, rak trzustki, rak odbytu, zespół Richtera, łagodny nowotwór skóry, rak piersi, rak jelita grubego, krwawienie wewnętrzzaszkowe z powodu guza, przerzutowy czerniak złośliwy, brodawczak skóry, płaskonabłonkowy rak płuc, rak z komórek przejściowych.G-Clb vs R-Clb

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów chorych na CLL wykazano, że ze stosowaniem G-Clb w porównaniu do R-Clb związane jest **istotne statystycznie większe ryzyko** występowania następujących działań niepożądanych ogółem:

- reakcje związane z wlewem,
- trombocytopenia,
- leukopenia,
- zakażenie dróg moczowych,

- zespół rozpadu guza.

oraz co najmniej w 3. stopniu ciężkości:

- reakcje związane z wlewem 3.-4. stopnia,
- reakcje związane z wlewem prowadzące do hospitalizacji,
- trombocytopenia,
- leukopenia,
- zespół rozpadu guza.

Odnotowano **IS mniejszą** częstość występowania wysypki związanej z przyjmowaniem G-Clb względem R-Clb.

G-Clb vs Clb

Stosowanie obinutuzumabu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem związane jest z **istotnie statystycznym większym ryzykiem** występowania następujących działań niepożądanych ogółem:

- neutropenia ogółem oraz co najmniej w 3 stopniu ciężkości,
- trombocytopenia ogółem oraz co najmniej w 3 stopniu ciężkości,
- leukopenia

Terapia G-Clb wiązała się z **IS mniejszym ryzykiem** występowania następujących działań niepożądanych ogółem względem Clb:

- nudności,
- wymioty,
- duszności,
- wysypka,

Zdecydowana większość działań niepożądanych nie występowała u więcej niż 10% chorych we wszystkich analizowanych grupach. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych leczonych G-Clb były: neutropenia (38-41%), neutropenia 3-4. stopnia (33-35%), reakcje związane z wlewem 3.-4. stopnia (21%).

3.3.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną obinutuzumabu u pacjentów chorych ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+, u których występują przeciwwskazania do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego

Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo praktyczne obinutuzumabu u pacjentów chorych ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+, u których występują przeciwwskazania do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Gazyvaro

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem należą: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, biegunka, gorączka oraz reakcje związane z wlewem. Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zakażenia układu moczowego, zapalenie jamy nosowej i gardła, opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, rak kolczystokomórkowy skóry, leukopenia, zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, kaszel, zaparcie, łysienie, bóle stawowe, bóle pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych oraz zmniejszenie masy ciała.

URPL, EMA, FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji odnoszących się do profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Gazyvaro przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (FDA).

URPL

Na stronach URPL nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Gazyvaro (obinutuzumab).

EMA

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 86 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania obinutuzumabu. Do najczęstszych należały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (29,1% chorych), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (27,9%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (25,6%) (*EudraVigilance 2014*).

FDA

Według danych zamieszczonych na stronach FDA do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) zaliczane są: działania niepożądane związane z wlewem, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, kaszel i bóle mięśniowo-szkieletowe. Zgodnie z komunikatem FDA, który ukazał się w czerwcu 2014 roku, konieczne jest monitorowanie pacjentów z neutropenią oraz pacjentów u których występują zdarzenia krwotoczne, szczególnie w pierwszym cyklu leczenia. Częstsze monitorowanie liczby płytek krwi zaleca się wśród pacjentów z trombocytopenią w 3.-4. stopniu, w przypadku której może być konieczna suplementacja produktami krwiopochodnymi lub obniżenie dawki leku w skojarzeniu z chlorambucylem lub samego chlorambucylu. W grudniu 2014 roku FDA zaktualizowała informację odnośnie występowania działań niepożądanych, tj.:

- podano, że stosowanie leku Gazyva wiąże się z występowaniem zakażenia, które może zakończyć się zgonem,
- neutropenia 3.-4. stopnia występuje u 33% poddanych terapii Gazyva,
- obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z ryzykiem występowania trombocytopenii u 10% pacjentów.

FDA zatwierdziła lek Gazyva, pomimo ryzyka wystąpienia reaktywacji wirusa hepatitis B (HBV). Ostrzeżenie przed możliwością wystąpienia zapalenia lub niewydolności wątroby, a także śmierć, widnieje w ulotce skierowanej do pacjenta. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wymienionych działań niepożądanych, pacjenci przed przystąpieniem do leczenia lekiem Gazyva, są monitorowani pod kątem możliwości wystąpienia infekcji wirusa hepatitis B.

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Gazyvaro (obinutuzumab) innych niż te, które zostały zamieszczone w ChPL.

Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzanego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia Goede 2014, porównujące obinutuzumab stosowany z chlorambucylem względem rytuksymabu stosowanego z chlorambucylem oraz chlorambucylem w monoterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie bez progresji choroby w ocenie badacza. Wykazano w tym zakresie IS przewagę G-C1b zarówno w porównaniu z R-C1b (HR 0,39, 95% CI 0,31 – 0,49), jak i w porównaniu z monoterapią C1b (HR 0,18, 95% CI 0,13 – 0,24).

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, terapia G-C1b w porównaniu do R-C1b skutkowała IS dłuższym przeżyciem bez progresji choroby w ocenie niezależnej komisji, przeżyciem wolnym od wystąpienia zdarzenia oraz dłuższym czasem do rozpoczęcia II linii leczenia, większym

prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie, a także większym prawdopodobieństwem wystąpienia remisji molekularnej w ocenie próbek krwi obwodowej i w biopsji szpiku kostnego. Nie wykazano natomiast IS różnic między interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Między wszystkimi grupami nie odnotowano natomiast różnic w jakości życia mierzonej do momentu wystąpienia progresji choroby.

Obecnie brak jest danych wskazujących na efektywność kliniczną schematu leczenia z udziałem tego leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które potwierdzałyby wnioskowanie płynące z badania eksperymentalnego.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Goede 2014 wykazano IS różnicę między terapią G-Clb względem R-Clb w postaci mniejszego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem. Zarazem w grupie G-Clb wykazano IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, reakcji związanej z wlewem i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem.

Natomiast względem monoterapii Clb dla grupy G-Clb wykazano IS większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem i wystąpienia działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia.

Nie wykazano zaś IS różnic w porównaniu z oboma komparatorami w zakresie występowania zgonów z powodu działań niepożądanych (ogółem i związanych z leczeniem), ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem, jak również najczęstszych działań tego typu – infekcji i nowotworów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie G-Clb były: neutropenia (38-41%), neutropenia 3.-4. stopnia (33-35%) oraz reakcje związane z wlewem 3.-4. stopnia.

ChPL Gazyvaro

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Gazyvaro do najczęstszych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych leku należą: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, biegunka, gorączka oraz reakcje związane z wlewem. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmują reakcje związane z wlewem, postępującą wielogniskową leukoencefalopatię oraz zakażenia.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Gazyva/Gazyvaro.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania obinutuzumabu w połączeniu z chlorambucylem u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 abstrakty konferencyjne przedstawiające 3 odrębne analizy oraz analizę przygotowaną dla NICE na potrzeby rekomendacji refundacyjnej. Agencja odnalazła dodatkowo 3 analizy zawarte w rekomendacjach refundacyjnych: SMC 2014, PBAC 2014, pCODR 2014.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania i Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>NICE 2015 Analiza przygotowana przez Evidence Review Group (ERG) na potrzeby decyzji refundacyjnej w oparciu o wniosek refundacyjny firmy Hoffmann-La Roche</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	Wielka Brytania	<p>Obinutuzumab+Clb vs Clb, Obinutuzumab+Clb vs R-Clb, Obinutuzumab+Clb vs Benda, Obinutuzumab+Clb vs R-Benda</p> <p>Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL, u których z powodu chorób współistniejących nie można zastosować fludarabiny Typ analizy: analiza koszty-użyteczność (CUA) Perspektywa: płatnika Horyzont: dożywotni (20 lat) Dyskontowanie: 3,5%</p>	<p>Wyniki analizy ERG: <u>G-Clb vs Clb</u> ICER >28 000 GBP <u>G-Clb vs R-Clb</u> ICER >25 000 GBP <u>G-Clb vs Benda</u> ICER >44 000 GBP <u>G-Clb vs R-Benda</u> ICER >43 000 GBP</p> <p>Wyniki analizy wnioskodawcy (przed uwagami ERG): <u>G-Clb vs Clb</u> ICER 24 256 GBP <u>G-Clb vs R-Clb</u> ICER 21 275 GBP <u>G-Clb vs Benda</u> ICER 26 463 GBP <u>G-Clb vs R-Benda</u> ICER 20 076 GBP</p> <p>Nie przedstawiono wyników wnioskodawcy z poprawkami uwzględniającymi uwagi ERG, jako że zawierały one poufne dane.</p> <p>Wnioski: Populację pacjentów z CLL, u których nie można stosować fludarabiny, można podzielić na tych, którym można podawać bendamustynę, i tych, u których nie można jej zastosować. W pierwszej podgrupie terapia G-Clb prawdopodobnie jest kosztowo-efektywna w porównaniu do R-Clb i Clb. W drugiej podgrupie G-Clb prawdopodobnie nie jest kosztowo efektywna w porównaniu do monoterapii Benda i terapii R-Benda.</p>
<p>SMC 2014 Rekomendacja finansowa PBAC – weryfikacja wniosku refundacyjnego firmy Hoffmann-La Roche</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	Szkocja	<p>obinutuzumab+C b vs Clb, obinutuzumab+C b vs R-C b, obinutuzumab+C b vs Benda, obinutuzumab+C b vs R-Benda</p> <p>Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL, u których z powodu chorób współistniejących nie można zastosować pełnych dawek fludarabiny Typ: analiza koszty-użyteczność Horyzont: 20 lat Perspektywa: bd. Dyskontowanie: bd.</p>	<p>Wyniki analizy wnioskodawcy: <u>Obinutuzumab+Clb vs Clb</u> ICUR 25 347 GBP <u>Obinutuzumab+Clb vs R-Clb</u> ICUR 22 901 GBP <u>Obinutuzumab+Clb vs Benda</u> ICUR 28 428 GBP <u>Obinutuzumab+Clb vs R-Benda</u> ICUR 22 568 GBP</p>
<p>PBAC 2014 Rekomendacja finansowa PBAC – weryfikacja wniosku refundacyjnego firmy Hoffmann-La Roche</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	Australia	<p>obinutuzumab+C b vs Clb obinutuzumab+C b vs rytuksymab+Clb</p> <p>Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL, u których z powodu chorób współistniejących nie można zastosować pełnych dawek fludarabiny Cel: ocena zasadności finansowania obinutuzumabu ze środków publicznych Typ analizy: analiza koszty-użyteczność</p>	<p>Wyliczenia agencji HTA (na podstawie danych z marca 2014 roku): <u>Obinutuzumab+Clb vs R-Clb</u> ICUR 15 000 – 45 000 \$/QALY Wyliczenia wnioskodawcy (na podstawie danych z maja 2013 roku): <u>Obinutuzumab+Clb vs R-Clb</u> ICUR 45 000 – 75 000 \$/QALY <u>Obinutuzumab+Clb vs Clb</u> ICUR 45 000 – 75 000 \$/QALY</p>

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania i Metodyka	Wyniki/Wnioski
Brak informacji		(CUA) Perspektywa: bd. Horyzont: 10 lat Dyskontowanie: bd.	
Veenstra 2014, Reyes 2014 <u>Źródło</u> finansowania: Brak informacji	Bd.	obinutuzumab+C b vs rytuksymab+Clb Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi. Typ analizy: analiza koszty-żyteczność (CUA) Perspektywa: bd. Horyzont: bd. Dyskontowanie: bd.	Obinutuzumab + chlorambucyl: Średnie lata życia: 5,05 Średnie QALYs: 3,36 Średni koszt całkowity: 88 577 \$ Rytuksymab + chlorambucyl: Średnie lata życia: 4,44 Średnie QALYs: 2,80 Średni koszt całkowity: 88 595 \$ 89% prawdopodobieństwo efektywności kosztowej G-Clb przy progu opłacalności 100 000 USD/QALY Wnioski: Terapia G-Clb w porównaniu do R-Clb prawdopodobnie jest kosztowo-efektywna. Potrzebna jest dalsza analiza w postaci porównań pośrednich z innymi opcjami terapeutycznymi oraz w oparciu o nowsze dane z badania klinicznego CLL-11.
Walzer 2013a <u>Źródło</u> finansowania: Brak informacji	Wielka Brytania	obinutuzumab+chlorambucyl vs rytuksymab+chlorambucyl; obinutuzumab+chlorambucyl vs chlorambucyl Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL. Typ analizy: kosztów-efektywności (CEA) Perspektywa: płatnika Horyzont: dożywni Dyskontowanie: bd.	Koszt/QALY: obinutuzumab+chlorambucyl vs chlorambucyl: 18 000-19 000 GBP/QALY obinutuzumab+chlorambucyl vs rytuksymab+chlorambucyl: 29 000-32 000 GBP/QALY Wnioski: Terapia obinutuzumab+Clb wiąże się z istotnymi korzyściami klinicznymi i może być kosztowo-efektywna w porównaniu z dotychczasowymi metodami leczenia.
Walzer 2013b <u>Źródło</u> finansowania: Brak informacji	Kanada, Niemcy	obinutuzumab+chlorambucyl vs rytuksymab+chlorambucyl; Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL Cel: ocena wpływu terapii obinutuzumabem na koszty dalszych linii Typ analizy: bd. Perspektywa: bd. Horyzont: bd. Dyskontowanie: bd.	Kanada: Oszczędności na rok na pacjenta: 950-3 091 CAD Niemcy: Oszczędności na rok na pacjenta: 2 556-8 318 EUR Wnioski: Z terapią obinutuzumab+Clb łączą się korzyści kliniczne i potencjalne oszczędności w dalszych liniach leczenia pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego GAZYVARO (obinutuzumab), stosowanego u osób w wieku > 18 r.ż. z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Technika analityczna

- zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych,
- analiza kosztów-żyteczności,
- analiza kosztów-efektywności (nieprzedstawiona w AWA, szczegóły w AE wnioskodawcy na str. 180–182),
- jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości

Porównywane interwencje

Obinutuzumab (G) + chlorambucyl (Clb) vs rytuksymab (R) + chlorambucyl (Clb);

Obinutuzumab (G) + chlorambucyl (Clb) vs chlorambucyl (Clb).

Perspektywa

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywa wspólna (tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy: NFZ i pacjenta), traktowane jako równoważne.

Horyzont czasowy

Dożywotni 20-letni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie stóp rocznych: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty produktu Gazyvaro;
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym;
- koszty leczenia działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia;
- koszty komparatorów: rytuksymabu, chlorambucylu;
- koszty oceny skuteczności zastosowanej chemioterapii (monitorowania chorego po zakończeniu aktywnego leczenia, przed wystąpieniem progresji);
- koszty najczęściej stosowanego leczenia II linii w populacji docelowej: R-Clb (rytuksymab+chlorambucyl), R-Benda (rytuksymab+bendamustyna), Clb (chlorambucyl), Benda (bendamustyna), RCP (rytuksymab+cyklofosfamid+prednizon), FCR-lite (FCR w mniejszych dawkach), CP (cyklofosfamid+prednizon), P-Clb (prednizon+chlorambucyl);
- koszty leków, koszty wizyt specjalistycznych, koszty opieki hospicyjnej.

Całkowita maksymalna długość leczenia I linii uwzględniona w analizie wnioskodawcy wyniosła sześć 28-dniowych cykli. W wariantcie podstawowym zużycie leków w poszczególnych terapiach G-Clb, R-Clb i Clb wyliczono na podstawie realnego zużycia w badaniu Goede 2014 (CLL11). Również w przypadku terapii R-Benda oraz P-Clb zużycie rytuksymabu i chlorambucylu oszacowano na podstawie zużycia w badaniu Goede 2014. Natomiast zużycie bendamustyny w monoterapii i terapii R-Benda oparto na badaniu Eichorst 2013, zaś zużycie leków w schematach FCR, FCR-Lite i CP – na badaniu Bouvet 2013.

W analizie wrażliwości dla terapii R-Clb oraz Clb oszacowano planowe zużycie leków na podstawie schematu dawkowania z badania Goede 2014, natomiast w przypadku terapii G-Clb – planowe zużycie na podstawie dawkowania z ChPL Gazyvaro. Dla terapii R-Benda i Benda zastosowano schemat dawkowania z badań Fisher 2012 i Eichorst 2013, a dla FCR, FCR-lite, CP, P-Clb dawkowanie zgodne ze schematem wskazanym przez ekspertów klinicznych.

Wyceny leku Gazyvaro dokonano na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę. Dla pozostałych leków koszt jednostki substancji czynnych w wariantcie bez RSS oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 19 grudnia 2014 r., najpierw wyliczając koszty jednostkowe dla każdego preparatu, a następnie licząc średnią ważoną z tych kosztów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek od stycznia do września 2014. Natomiast w wariantcie z RSS koszt jednostki substancji uzyskano na podstawie danych NFZ o rzeczywistej kwocie refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań leku; średnią ważoną z kosztów poszczególnych preparatów zawierających daną substancję uzyskano analogicznie do wariantu bez RSS.

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2014. Obowiązująca w 2014 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosiła 52 zł. Wycenę punktu rozliczeniowego w pozostałych zakresach świadczeń obliczono w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków ze wszystkich województw. W przypadku kosztów podania leków w programie lekowym lub w ramach chemioterapii przyjęto, że dzień przyjęcia pacjenta do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień.

Wycena podania leków w przypadku obinutuzumabu została dokonana przy założeniu, że w ciągu 6 cykli terapii wymagane są:

- 2 dni hospitalizacji związane z wykonaniem programu w 1.-2. dniu 1-ego cyklu;
- oraz 7 hospitalizacji w trybie jednodniowym związanych z wykonaniem programu przypadające w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu oraz w 1. dniu od 2. do 6. cyklu.

Dla rytuksymabu założono, że w ciągu 6 cykli chemioterapii wymagane jest 6 hospitalizacji onkologicznych w trybie jednodniowym w celu podania dożylnie tego leku.

Założono, że w przypadku chlorambucylu nie są wymagane dodatkowe wizyty związane z podaniem leku.

W przypadku badań diagnostycznych, wykonywanych na początku i w trakcie terapii: założono finansowanie w ramach ryczału, a jego wartość punktową ze względu na zbliżony charakter jednostki chorobowej określono na poziomie ryczału dla obecnie realizowanego „programu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej” (NFZ 74/2014).

Masę i powierzchnię ciała chorych oszacowano na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniu Goede 2014, jako że mają one wpływ na dawkowanie leków uwzględnionych w modelu.

Koszty leczenia istotnych klinicznie działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 oszacowano z uwzględnieniem częstości ich występowania zgodnie z wynikami badania Goede 2014. Odsetki chorych leczonych szpitalnie lub ambulatoryjnie z powodu reakcji związanej z podaniem leków ustalono na podstawie danych z badania Goede 2014 oraz badania ankietowego. W przypadku pozostałych działań niepożądanych (neutropenii, trombocytopenii i leukopenii), odsetki osób leczonych farmakologicznie, szpitalnie lub ambulatoryjnie określono wyłącznie w oparciu o badanie ankietowe. Również produkty medyczne używane w leczeniu poszczególnych działań niepożądanych zostały wskazane przez ekspertów. Uwzględniono tylko te leki, które znajdują się w wykazie leków refundowanych. Koszty jednostkowe leków i świadczeń zaczerpnięto z publicznie dostępnych danych Ministerstwa Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. W wariantcie z uwzględnieniem RSS uwzględniono rzeczywiste koszty leków, które obliczono na podstawie danych o kwocie refundacji i licznie zrefundowanych opakowań przez NFZ, analogicznie do obliczeń kosztów komparatorów.

Koszty leczenia II linii obliczono jako średnią ważoną kosztów poszczególnych terapii, gdzie wagę stanowił udział poszczególnych schematów leczenia wskazany przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym.

Koszt standardowej opieki oszacowano na podstawie ogólnodostępnych danych udostępnionych przez konsultantów wojewódzkich i konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny paliatywnej, w następującym zakresie:

- średniego czasu pobytu w hospicjum stacjonarnym i leczenia w hospicjum domowym
- liczby wizyt w poradni w ciągu roku w leczeniu ambulatoryjnym,
- liczby leczonych w ramach dostępnych typów świadczeń w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej.

Jako że świadczenia te nie są rozłączne, przyjęto, że każdy chory korzysta sekwencyjnie ze wszystkich typów świadczeń. W przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie i w hospicjum domowym dodatkowo uwzględniono zużycie leków przeciwbólowych na podstawie danych z polskiego badania Mucha 2003. Koszty jednostkowe związane z opieką pacjentów w terminalnej fazie choroby pochodzą z wyceny świadczeń NFZ, a koszty leków z Obwieszczenia MZ z dnia 19 grudnia 2014 r.

Oszacowano także koszt występujący w czasie do rozpoczęcia II linii leczenia, w skład którego wchodzi okresowa ocena skuteczności poprzedniej linii leczenia.

Model

Wykorzystano model Markowa, skonstruowany w programie TreeAge Pro 2014. Dane o skuteczności klinicznej interwencji zaczerpnięto z badania Goede 2014 (CLL11). Ponieważ badanie to dla porównania G-C1b vs R-C1b składało się dwóch etapów, dla wszystkich obliczeń z tym komparatorem wykorzystano osobno dane z 1. i 2. etapu. W modelu uwzględniono następujące stany:

- okres wolny od progresji choroby (PFS), z dodatkowym podziałem na stany:
 - okres aktywnego leczenia I linii, obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia do zakończenia terapii z zastosowaniem rozważanych interwencji;
 - okres po zakończeniu leczenia I linii: przedział czasowy od zakończenia leczenia I linii do wystąpienia progresji choroby lub zgonu; stan występujący głównie u chorych, u których zakończenie leczenia nie było związane z progresją choroby, a podaniem maksymalnej przewidzianej liczby cykli leczenia (6 dla wszystkich ocenianych interwencji);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS);
- zgon.

Poszczególne stany i przejścia między nimi przedstawiono na schemacie poniżej.

**Rycina 4. Struktura modelu (źródło AE wnioskodawcy str. 24)**

W modelu uwzględnione zostały cykle 7-dniowe z korektą połowy cyklu.

Stan wyjściowy stanowi okres leczenia I linii wolny od progresji choroby. Analiza podstawowa miała charakter deterministyczny, zaś prawdopodobieństwa przejść między stanami mogły być zmienne w czasie.

Modelowanie PFS przeprowadzono poprzez niezależne dla porównywanych grup dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do indywidualnych danych pacjentów z badania Goede 2014. W analizie podstawowej wykorzystano funkcję log-logistyczną, a w analizie wrażliwości funkcję Weibulla i logarytmiczno-normalną.

Prawdopodobieństwo PFS w cyklu t obliczano zgodnie ze wzorem:

$$P_{PFS}(t) = S(t+1)/S(t)$$

Gdzie $S(t)$ oznacza funkcję skumulowanego przeżycia wolnego od progresji.

W przypadku badania *Goede 2014*, wiarygodne dopasowanie modelu parametrycznego nie było możliwe ze względu na przedwcześnie dane na temat przeżycia całkowitego. Z tego względu odstąpiono od wykorzystania danych na temat przeżycia całkowitego z badania *Goede 2014* w celu dopasowania modelu parametrycznego. Przeprowadzono natomiast ocenę przeżycia całkowitego oddzielnie dla stanu PFS oraz stanu „progresja”, bazując w obu przypadkach na innych źródłach danych.

Dla obliczenia prawdopodobieństwa zgonu w stanie PFS (niezależnie od tego, czy leczenie trwało, czy zostało zakończone) wykorzystano prawdopodobieństwo zgonu pacjentów wolnych od progresji choroby z badania *Goede 2014* oraz zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski. Jako prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu przyjmowano większą z tych dwóch wartości przy wyjściowym wieku chorych 71,7 lat i odsetku mężczyzn na poziomie 60%.

W analizie podstawowej przyjęto prawdopodobieństwo zgonu zależne od zastosowanej terapii, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto uśrednione prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich terapii.

Prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja” w wariancie podstawowym określono na podstawie badania Eichhorst 2009 (CLL5; F vs Clb), zaś w analizie wrażliwości – Hallek 2010 (CLL8; FCR vs FC). Populacja obu badań odpowiadała populacji włączonej do badania *Goede 2014*. Oceniono wpływ parametrów populacji na przeżycie po progresji i w przypadku zidentyfikowania cechy istotnie wpływającej na przeżycie oraz stwierdzenia różnic w rozkładzie tej zmiennej w badaniach *Goede 2014* i *Eichhorst 2009/Hallek 2010*, odpowiednio korygowano model przeżycia (korekta była konieczna w przypadku wieku); w analizie wrażliwości przeprowadzono modelowanie z pominięciem tej korekty z badania *Eichhorst 2009*.

Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia bez progresji choroby określono w oparciu o badanie *Goede 2014*.

Użyteczności

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie publikacji oceniających użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 16 publikacji spełniających kryteria włączenia.

W analizie uwzględniono ostatecznie użyteczności z badania ankietowego firmy Roche (*Kosmas 2015*, *Shingler 2014*) przeprowadzonego na populacji brytyjskiej. Dla stanu PFS po zakończeniu leczenia

dokonano korekty o wartość użyteczności w polskiej populacji ogółem (na podstawie badania Golicki 2010), z uwagi na to, iż użyteczność tego stanu u chorych z CLL nie może być wyższa niż użyteczność w populacji ogólnej. W analizie wrażliwości wykorzystano też wartości użyteczności z badania Adena 2014.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy.

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło	
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed wystąpieniem progresji w terapii G-Clb	W 1. etapie badania: 0,008	Model centralny Roche zweryfikowany przez NICE	
	W 2. etapie badania: 0,006		
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed wystąpieniem progresji w terapii R-Clb	W 1. etapie badania: 0,013		
	W 2. etapie badania: 0,012		
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed wystąpieniem progresji dla terapii Clb	0,017		
Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS dla terapii G-Clb	W 1. etapie badania: 0,000794260		Goede 2014
	W 2. etapie badania: 0,000776093		
Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS dla terapii R-Clb	W 1. etapie badania: 0,000674574		
	W 2. etapie badania: 0,000756289		
Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS dla terapii Clb	0,001624486		
Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja” dla terapii G-Clb	W 1. etapie badania: 0,004593	Eichhorst 2009	
	W 2. etapie badania: 0,004578		
Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja” dla terapii R-C b	W 1. etapie badania: 0,004398		
	W 2. etapie badania: 0,004389		
Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja” dla terapii Clb	0,004299		
Przeżycie wolne od progresji choroby w terapii G-Clb (dopasowanie modeli parametrycznych)	W 1. etapie badania: $\lambda - 0,0017$; $\gamma - 1,8681$	Goede 2014	
	W 2. etapie badania: $\lambda - 0,0017$; $\gamma - 1,8709$		
Przeżycie wolne od progresji choroby w terapii R-C b (dopasowanie modeli parametrycznych)	W 1. etapie badania: $\lambda - 0,0007$; $\gamma - 2,5779$		
	W 2. etapie badania: $\lambda - 0,0006$; $\gamma - 2,6311$		
Przeżycie wolne od progresji choroby w terapii Clb (dopasowanie modeli parametrycznych)	$\lambda - 0,0038$; $\gamma - 2,4009$		
Użyteczność w stanie „PFS, I linia leczenia (Clb)”	0,71	Kosmas 2015, Shingler 2014	
Użyteczność w stanie „PFS, I linia leczenia, pierwszy cykl (G-Clb)”	0,55		
Użyteczność w stanie „PFS, I linia leczenia, cykle 2-6 (G-Clb)”	0,67		
Użyteczność w stanie „PFS, I linia leczenia, pierwszy cykl (R-Clb)”	0,67		
Użyteczność w stanie „PFS, po zakończeniu leczenia 1 linii (wszystkie terapie)”	0,82		
Użyteczność w stanie „progresja”	0,60		
Długość cyklu	7 dni	-	
Wiek kohorty wyjściowej	71,7 lat	Goede 2014	
Masa ciała chorego	73,68 kg	Goede 2014	
Powierzchnia ciała chorego	1,85m ²	Goede 2014	
Dane kosztowe [PLN]			
Koszt opakowania Gazyvaro	Wariant z RSS: []	Deklaracja wnioskodawcy	
	Wariant bez RSS: []		
Średni koszt 1 tabl. chlorambucylu	Wariant z RSS: 9,922	Obwieszczenie MZ z dnia 19 grudnia 2014 r. (ceny preparatów); NFZ 19/12/2014 (udziały)	
	Wariant bez RSS: 10,142		
Średni koszt 1 mg rytuksymbu	Wariant z RSS: 10,436		
	Wariant bez RSS: 12,836		
Średni koszt 1 mg bendamustyny	Wariant z RSS: 12,708		
	Wariant bez RSS: 8,165		
Średni koszt 1 mg cyklofosfamidu	Wariant z RSS: 0,064		
	Wariant bez RSS: 0,060		
Średni koszt 1 mg prednizonu	Wariant z RSS: 0,031		
	Wariant bez RSS: 0,059		
Średni koszt 1 mg fludarabiny	Wariant z RSS: 5,067		
	Wariant bez RSS: 6,359		

Parametr	Wartość	Źródło
Jednostkowy koszt podania leków G-Clb (świadczenia 5.08.07.0000001 i 5.08.07.0000003) na 1 pacjenta	3 744,00	NFZ 74/2014
Jednostkowy koszt podania leków R-C b (świadczenie 5.08.05.0000175) na 1 pacjenta	2 184,00	NFZ 80/2014
Jednostkowy koszt podania C b (świadczenie 5.08.05.0000172) na 1 pacjenta	936,00	
Jednostkowy koszt badań diagnostycznych w terapii G-Clb (5.08.08.0000020)	1 291,56	NFZ 74/2014
Jednostkowy koszt oceny skuteczności terapii R-C b (świadczenie 5.08.05.0000008)	1 560,00	NFZ 80/2014
Jednostkowy koszt oceny skuteczności terapii C b (świadczenie 5.08.05.0000008)	1 560,00	
Jednostkowy koszt leczenia AE 3.-4. stopnia w terapii G-Clb	Wariant z RSS: 4 090,68 Wariant bez RSS: 4 497,95	NFZ 80/2014, NFZ 81/2014, badanie ankietowe, Goede 2014
Jednostkowy koszt leczenia AE 3.-4. stopnia w terapii R-Clb	Wariant z RSS: 3 471,08 Wariant bez RSS: 3 824,68	
Jednostkowy koszt leczenia AE 3.-4. stopnia w terapii C b	Wariant z RSS: 1 904,86 Wariant bez RSS: 2 098,74	
Jednostkowy koszt dalszego leczenia po progresji po G-Clb	Wariant z RSS: 50 565,73 Wariant bez RSS: 59 554,72	
Jednostkowy koszt dalszego leczenia po progresji po R-Clb	Wariant z RSS: 49 147,35 Wariant bez RSS: 57 675,65	Badanie ankietowe (udziały), NFZ 80/2014, NFZ 81/2014
Jednostkowy koszt dalszego leczenia po progresji po Clb	Wariant z RSS: 53 205,50 Wariant bez RSS: 62 714,92	
Jednostkowy koszt monitorowania chorego po zakończeniu I linii, przed progresją i rozpoczęciem II linii leczenia/tydzień	29,90	Goede 2014, DGL 80/2014
Koszt BSC/tydzień	132,23	Ceny jednostkowe leków i świadczeń: MZ 19/12/2014, NFZ 73/2013 Zużycie zasobów – założenia modelu globalnego (na podstawie opinii konsultantów)

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Zbyt krótki okres obserwacji do wystąpienia wystarczającej liczby zgonów, aby oszacować medianę OS w badaniu Goede 2014, a w konsekwencji brak możliwości wiarygodnego dopasowania modelu parametrycznego. Posłużono się metodami przybliżającymi wartość tego parametru w horyzoncie dożywnym.
- Brak możliwości porównania z innymi komparatorami. Zarazem wytyczne NCCN wymieniają rytuksymab z chlorambucylem jako optymalny schemat pierwszego wyboru po obinutuzumabie, może być zatem traktowany jako optymalna technologia alternatywna i jednocześnie najczęściej stosowana w polskich warunkach. W tym kontekście, porównanie się z dostępnymi opcjami ocenianymi w wiarygodnym badaniu RCT w wystarczającym stopniu odnosi się do dostępnego spektrum terapii możliwych do zastosowania w populacji docelowej.
- Oszacowanie kosztów leczenia objawowego i opieki paliatywnej w oparciu o niskiej jakości dane z tej dziedziny sprzed kilku lat. Analiza wrażliwości wykazała, że wartości ICUR ulegają widocznej zmianie po przyjęciu skrajnych oszacowań tego parametru, jednak w żadnym przypadku nie przekraczają progu opłacalności.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.”

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych	TAK	Brak uwag

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
interwencji?		
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną dla porównania G-C1b z R-C b oraz C1b. Jednakże w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosowane są również inne alternatywne technologie lekowe. Szczegółowy komentarz w rozdziale 3.1.2Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza kosztów-użyteczności dla porównania z R-C1b i C1b.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ i wspólna traktowane jako równoważne.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Efekty zdrowotne technologii wnioskowanej i komparatorów zostały zaczerpnięte z badania klinicznego Goede 2014.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Wnioskodawca przyjął, że horyzont 20-letni obejmuje maksymalne dalsze przeżycie chorych z CLL z populacji docelowej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

? - nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zaznaczył, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w celu ujawnienia ewentualnych błędów poprzez wprowadzenie m.in. wartości zerowych i skrajnych. Ponadto, w celu dokonania walidacji konwergencji, w analizie przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w analizowanej populacji pacjentów. Nie odnaleziono analiz przeprowadzonych na podstawie innych modeli niż model przekazany przez wnioskodawcę.

Agencja przeprowadziła weryfikację wewnętrzną modelu w otrzymanym skoroszycie kalkulacyjnym, polegającą na sprawdzeniu:

- zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem aktualnym na dzień analizy,

- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami,
- poprawności formuł w elektronicznym pliku modelu.

W wyniku weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszytce kalkulacyjnym. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane wystarczająco dokładnie, aby możliwe było zweryfikowanie ich wiarygodności. Pozostałe uwagi do ocenianego modelu przedstawiono poniżej.

Wybór komparatorów

W opinii Agencji analiza ekonomiczna powinna uwzględnić pozostałe komparatory dla wnioskowanej technologii (m.in. bendamustynę). Ich brak w analizie wnioskodawcy został jednak uzasadniony niemożnością przeprowadzenia odpowiednich porównań (bezpośrednich lub pośrednich) ze względu na brak odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych.

Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdziale 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Oparcie założeń modelu na wynikach badania ankietowego

Część danych w modelu wnioskodawcy została oparta o wyniki badania ankietowego wśród sześciu polskich ekspertów klinicznych z różnych ośrodków. Wyniki ankiety zostały dostarczone przez wnioskodawcę wraz z analizą. W ocenie Agencji dane z ankiety są wiarygodne.

Ekstrapolacja krzywej OS

Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji w badaniu CLL11, niemożliwe było dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do wyników uzyskanych w badaniu. W związku z tym prawdopodobieństwa zgodne w stanach PFS i „progresja” zostały oszacowane odrębnie na podstawie danych z różnych źródeł: badania CLL11 w przypadku PFS oraz badania CLL5 (porównującego grupy leczone fludarabiną i Clb) w wariancie podstawowym w przypadku stanu „progresja”. Populacje w obu badaniach były zbliżone, jednak należy mieć na uwadze, że wnioskowanie o przeżyciu analizowanej populacji na podstawie danych z badania nie dotyczącego wnioskowanej technologii może wpływać na wiarygodność ostatecznych wyników.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie pochodzą z badania ankietowego na populacji brytyjskiej, w związku z czym otrzymane wartości użyteczności mogą odbiegać od tych, które otrzymano by w populacji polskiej. W konsekwencji różnić się mogą także uzyskane na tej podstawie wskaźniki ICUR. Wybór ten uzasadniono brakiem innych wiarygodnych oszacowań w rozważanej populacji docelowej. Ponadto do wartości użyteczności wprowadzono korektę użyteczność w polskiej populacji ogólnej.

Koszty podania

Agencja zwraca uwagę na brak uwzględnienia chlorambucylu w zapisach programu lekowego. Tym samym niejasne są koszty podania i monitorowania leczenia chlorambucylem w schemacie z obinutuzumabem.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych w analizie podstawowej wnioskodawcy, a także uzyskane wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie podstawowym.

Tabela 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównań G-Clb vs R-Clb i G-Clb vs Clb w dożywnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	G-Clb	R-Clb	Clb
1. etap badania CLL11			
Czas przeżycia całkowitego [lata]	5,958	5,013	4,441
	7,063	5,801	5,115
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	4,201	3,304	2,862
	4,955	3,795	3,275
2. etap badania CLL11			

Czas przeżycia całkowitego [lata]	5,931	4,962	-
	7,027	5,738	-
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	4,173	3,263	-
	4,918	3,746	-

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównań G-C1b vs R-C1b i G-C1b vs C1b w dożywotnim horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów		1. etap badania CLL11			2. etap badania CLL11	
		G-C1b	R-C1b	C1b	G-C1b	R-C1b
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków I linii	Ogółem		53 459,94	1 732,74		53 319,25
	Obinutuzumabu		0,00	0,00		0,00
Koszt podania leków I linii			2 061,23	732,00		2 052,70
Koszt monitorowania leczenia I linii			1 435,66	1 109,19		1 426,80
Koszt AEs I linii			3 277,53	1 489,63		3 264,03
Koszt monitorowania po leczeniu I linii			1 932,66	1 145,29		1 859,61
Koszt leczenia II linii			45 871,48	48 165,47		45 728,48
Koszt BSC			21 159,67	21 565,03		21 173,95
Koszty łączne			129 198,17	75 939,35		128 824,82
Bez uwzględnienia RSS*						
Koszt leków I linii	Ogółem		65 336,11	1 771,16		65 161,18
	Obinutuzumabu		0,00	0,00		0,00
Koszt podania leków I linii			2 061,23	732,00		2 052,70
Koszt monitorowania leczenia I linii			1 435,66	1 109,19		1 426,80
Koszt AEs I linii			3 611,25	1 640,86		3 596,36
Koszt monitorowania po leczeniu I linii			1 932,66	1 145,29		1 859,61
Koszt leczenia II linii			53 831,33	56 774,09		53 663,52
Koszt BSC			21 159,67	21 565,03		21 173,95
Koszty łączne		202 887,64	149 367,91	84 737,62	202 698,51	148 934,12

*nieuwzględnienie RSS dotyczy wszystkich przedstawionych leków

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównań G-C1b vs R-C1b i G-C1b vs C1b w horyzoncie dożywotnim

Parametr	Wynik	
	G-C1b vs R-C1b	G-C1b vs C1b
Z uwzględnieniem RSS		
Różnica kosztów [PLN]	1. etap badania CLL11:	
	2. etap badania CLL11:	
Różnica efektów [QALY]	1. etap badania CLL11:	
	2. etap badania CLL11:	
ICUR [PLN/QALY]	1. etap badania CLL11:	
	2. etap badania CLL11:	
Bez uwzględnienia RSS*		
Różnica kosztów [PLN]	1. etap badania CLL11: 66 196,02	119 454,83
	2. etap badania CLL11: 66 314,13	
Różnica efektów [QALY]	1. etap badania CLL11: 0,8975	1,3395
	2. etap badania CLL11: 0,9101	
ICUR [PLN/QALY]	1. etap badania CLL11: 73 757,86	89 178,69
	2. etap badania CLL11: 72 867,65	

*nieuwzględnienie RSS dotyczy tyko wnioskowanej technologii

Analiza kosztów-użyteczności wnioskodawcy wykazała większą skuteczność i wyższe koszty terapii obinutuzumabem w połączeniu z chlorambucylem w porównaniu z oboma komparatorami, tj. rytuksymabem i chlorambucylem oraz monoterapią chlorambucylem. Porównanie G-Clb z R-Clb skutkuje wartością ICUR na poziomie ok. ████████ PLN/QALY z RSS i ok. 72,9-73,8 tys. PLN/QALY bez RSS, natomiast porównanie z Clb daje ICUR na poziomie ok. ████████ PLN/QALY z RSS i 89,2 tys. PLN/QALY bez RSS. W obu przypadkach współczynnik ten jest niższy niż obecnie obowiązujący próg opłacalności, wynoszący 119 577 PLN/QALY, co oznacza, że terapia G-Clb jest opłacalna w porównaniu do uwzględnionych komparatorów.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy progowej dla porównań G-Clb vs R-Clb i G-Clb vs Clb

Wariant	Progowa cena zbytu netto [PLN]		
	G-Clb vs R-Clb		G-Clb vs Clb
	1. etap CLL11	2. etap CLL11	
Bez RSS*	20 197,68	20 397,50	20 148,61
Z RSS	██████	██████	██████

*nieuwzględnienie RSS dotyczy ty ko wnioskowanej technologii

W tabeli przedstawiono ceny progowe zbytu netto dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej w wariantach z RSS i bez RSS na podstawie danych z 1. i 2. etapu badania Goede 2014. W każdym wariancie są one wyższe od wnioskowanej ceny zbytu: ████████ PLN.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla większości kluczowych parametrów oraz analizę wielokierunkową uwzględniającą równocześnie indeksy użyteczności stanów zdrowotnych i koszty standardowej opieki (badając scenariusz pesymistyczny i optymistyczny).

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównań G-C1b vs R-C1b i G-C1b vs C1b

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant z uwzględnieniem RSS			Wariant bez uwzględnieniem RSS*		
		ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana* ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]
G-C1b vs R-C1b, 1. etap badania CLL11							
Wyniki analizy podstawowej	-		-		59 633,49	-	21 740,55
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	5%/5%		+10,55%		65 927,44	+10,55%	20 493,55
	5%/0%		-22,62%		46 144,56	-22,62%	25 558,84
	0%/0%		-22,24%		46 417,94	-22,16%	25 520,25
Horizont czasowy	10 lat		+28,38%		76 107,23	+27,62%	18 827,02
	15 lat		+7,29%		63 951,01	+7,24%	20 844,53
	25 lat		-3,28%		57 686,41	-3,27%	22 188,05
Wyjściowy wiek kohorty	Minimum (67,6 lat)		-0,84%		59 486,13	-0,25%	21 912,92
	Maksimum (76,7 lat)		+3,27%		60 508,70	+1,47%	21 175,19
Masa ciała i powierzchnia ciała chorych	70,48 kg; 1,79 m ²		+2,74%		62 089,51	+4,12%	21 472,27
Model PFS	Weibulla		+60,32%		98 673,76	+65,47%	16 736,90
	logarymiczno-normalny		-18,54%		47 755,45	-19,92%	24 437,02
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS	wspólne uśrednione dla porównywanych terapii		-0,90%		59 241,69	-0,66%	21 889,19
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PPS	z badania CLL8		-3,96%		57 357,07	-3,82%	22 318,45
	z badania CLL5 (nieskorygowane)		-3,78%		57 458,71	-3,65%	22 288,00
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją	dla G-C1b jak dla R-C1b		+9,73%		66 728,49	+11,90%	20 693,10
	dla R-C b jak dla G-C1b		+6,10%		64 843,81	+8,74%	21 139,65
Indeksy użyteczności	minimum		-1,25%		58 886,66	-1,25%	21 906,22
	maksimum		+2,11%		60 892,50	+2,11%	21 470,49
	obniżona wartość dla G-C1b (0,55)		+4,70%		62 435,85	+4,70%	21 154,28
	PFS dla G-C b jak dla R-C b (0,67)		-0,88%		59 107,21	-0,88%	21 856,86
	wg badania Adena 2014		+1,01%		60 233,62	+1,01%	21 610,41

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant z uwzględnieniem RSS			Wariant bez uwzględnieniem RSS*		
		ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana* ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]
Dawkowanie leków w I linii leczenia	planowe		+0,83%		60 043,10	+0,69%	21 629,05
Koszty leczenia II linii po R-C1b i po C b	jak dla G-C1b		-2,02%		57 679,33	-3,28%	21 954,02
Koszt BSC	brak		+7,53%		65 128,72	+9,22%	21 140,28
Tygodniowe koszty BSC	na poziomie miesięcznych		-25,22%		41 233,65	-30,85%	23 750,47
Indeksy użyteczności/koszty BSC	Maksymalne wartości użyteczności, obniżona użyteczność G-C1b i brak kosztów BSC		+18,18%		70 633,15	+18,45%	19 909,79
	Minimalne wartości użyteczności, indeksy użyteczności wg badania Adena 2014, tygodniowy koszt BSC na poziomie miesięcznym		-23,77%		42 642,34	-28,49%	23 718,93
G-C1b vs R-C1b 2. etap badania CLL11							
Wyniki analizy podstawowej	-		-		59 077,68	-	21 934,15
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	5%/5%		+10,40%		65 219,50	+10,40%	20 679,34
	5%/0%		-22,35%		45 876,21	-22,35%	25 768,50
	0%/0%		-21,88%		46 208,47	-21,78%	25 720,82
Horyzont czasowy	10 lat		+27,27%		74 749,95	+26,53%	19 048,49
	15 lat		+7,00%		63 185,16	+6,95%	21 052,89
	25 lat		-3,14%		57 233,66	-3,12%	22 370,23
Wyjściowy wiek kohorty	Minimum (67,6 lat)		-0,96%		58 885,17	-0,33%	22 134,04
	Maksimum (76,7 lat)		+4,37%		60 384,99	+2,21%	21 190,19
Masa ciała i powierzchnia ciała chorych	70,48 kg; 1,79 m ²		+2,78%		61 527,50	+4,15%	21 661,16
Model PFS	Weibulla		+61,87%		98 671,48	+67,02%	16 753,21
	logarytmiczno-normalny		-24,64%		43 425,43	-26,49%	25 802,16
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS	wspólne uśrednione dla porównywanych terapii		+0,15%		56 908,27	-3,67%	22 410,31
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie	z badania CLL8		-3,81%		56 908,27	-3,67%	22 501,45

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant z uwzględnieniem RSS			Wariant bez uwzględnieniem RSS*		
		ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana* ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]
PPS	z badania CLL5 (nieskorygowane)		-3,78%		56 925,07	-3,64%	22 493,30
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją	dla G-Clb jak dla R-Clb		+9,78%		66 122,97	+11,93%	20 865,45
	dla R-C b jak dla G-Clb		+6,16%		63 842,22	+8,06%	21 371,32
Indeksy użyteczności	minimum		-1,02%		58 475,50	-1,02%	22 071,36
	maksimum		+1,95%		60 229,95	+1,95%	21 679,23
	obniżona wartość dla G-Clb (0,55)		+4,60%		61 793,41	+4,60%	21 348,55
	PFS dla G-C b jak dla R-C b (0,67)		-0,87%		58 562,57	-0,87%	22 051,35
	wg badania Adena 2014		+0,92%		59 619,54	+0,92%	21 813,04
Dawkowanie leków w I linii leczenia	planowe		+1,39%		59 904,91	+1,40%	21 759,05
Koszty leczenia II linii po R-Clb i po C b	jak dla G-Clb		-2,01%		57 156,55	-3,25%	22 148,22
Koszt BSC	brak		+7,17%		64 245,95	+8,75%	21 358,24
Tygodniowe koszty BSC	na poziomie miesięcznych		-24,01%		41 772,56	-29,29%	23 862,49
Indeksy użyteczności/koszty BSC	Maksymalne wartości użyteczności, obniżona użyteczność G-Clb i brak kosztów BSC		+19,42%		70 482,89	+19,31%	19 926,60
	Minimalne wartości użyteczności, indeksy użyteczności wg badania Adena 2014, tygodniowy koszt BSC na poziomie miesięcznym		-22,57%		43 203,83	-26,87%	23 856,94
G-Clb vs Clb							
Wyniki analizy podstawowej	-		-		88 204,58	-	20 307,42
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	5%/5%		+9,23%		96 346,60	+9,23%	18 659,92
	5%/0%		-20,29%		70 304,74	-20,29%	25 271,00
	0%/0%		-19,62%		70 905,16	-19,61%	25 148,19
Horyzont czasowy	10 lat		+21,06%		106 672,40	+20,94%	16 908,51
	15 lat		+5,35%		92 924,86	+5,35%	19 310,42
	25 lat		-2,36%		86 119,59	-2,36%	20 782,35

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant z uwzględnieniem RSS			Wariant bez uwzględnieniem RSS*		
		ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana* ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]
Wyjściowy wiek kohorty	Minimum (67,6 lat)		-0,94%		87 499,03	-0,80%	20 525,09
	Maksimum (76,7 lat)		+5,87%		92 838,91	+5,25%	19 141,83
Masa ciała i powierzchnia ciała chorych	70,48 kg; 1,79 m ²		+0,17%		88 388,01	+0,21%	20 277,52
Model PFS	Weibulla		+32,37%		117 444,43	+33,15%	15 465,87
	logarytmiczno-normalny		-14,39%		75 255,25	-14,68%	23 452,47
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS	wspólne uśrednione dla porównywanych terapii		+5,49%		92 641,08	+5,03%	19 220,23
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PPS	z badania CLL8		-3,72%		84 922,09	-3,72%	21 091,62
	z badania CLL5 (nieskorygowane)		-4,94%		83 848,93	-4,94%	21 360,97
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przed progresją	dla G-C1b jak dla R-C1b		+5,42%		93 051,52	+5,50%	19 320,34
	dla R-C b jak dla G-C1b		0,00%		88 204,58	0,00%	20 307,42
Indeksy użyteczności	minimum		+0,15%		88 339,71	+0,15%	20 277,60
	maksimum		+0,93%		89 027,29	+0,93%	20 127,26
	obniżona wartość dla G-C1b (0,55)		+3,10%		90 939,35	+3,10%	19 721,15
	PFS dla G-C b jak dla R-C b (0,67)		-0,59%		87 681,50	-0,59%	20 423,73
	wg badania Adena 2014		-0,59%		87 684,33	-0,59%	20 423,09
Dawkowanie leków w I linii leczenia	planowe		+1,21%		89 288,61	+1,23%	20 079,99
Koszty leczenia II linii po R-C1b i po C b	jak dla G-C1b		+2,01%		90 340,34	+2,42%	19 959,22
Koszt BSC	brak		+4,50%		92 189,06	+4,52%	19 657,81
Tygodniowe koszty BSC	na poziomie miesięcznych		-15,05%		74 863,23	-15,13%	22 482,54
Indeksy użyteczności/koszty BSC	Maksymalne wartości użyteczności, obniżona użyteczność G-C1b i brak kosztów BSC		+15,88%		101 676,84	+15,27%	17 748,70
	Minimalne wartości użyteczności, indeksy użyteczności wg badania Adena 2014, tygodniowy koszt BSC na poziomie miesięcznym		-15,54%		74 558,11	-15,47%	22 724,20

*nieuwzględnienie RSS dotyczy wszystkich przedstawionych leków

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę, przyjęcie żadnego z alternatywnych parametrów nie spowodowało zmiany wnioskowania odnośnie efektywności kosztowej G-Clb w porównaniu z R-Clb i Clb. Najwyższa wartość, jaką przyjął wskaźnik ICUR, wyniosła 117 444 PLN/QALY (a zatem poniżej obowiązującej aktualnie wartości 119 577 PLN/QALY) w porównaniu G-Clb vs Clb bez RSS w przypadku zmiany modelu PFS na model Weibulla. Była to zarazem największa względna zmiana tego wskaźnika (o 65,47%).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na to, iż wnioskodawca nie przedstawił kosztów wszystkich terapii w wariantach z RSS i bez RSS, Agencja postanowiła przedstawić zestawienie pochodzące z analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 29. Zestawienie kosztów terapii w leczeniu CLL

Terapia	Koszt kursu leczenia (6 cykli)		Koszt cyklu leczenia	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
G-Clb				
R-Clb	68 505,85 zł	56 738,17 zł	11 417,64 zł	9 456,36 zł
Clb	4 285,63 zł	4 246,77 zł	714,27 zł	707,80 zł
R-Benda	75 390,62 zł	63 667,91 zł	12 565,10 zł	10 611,32 zł
Benda	13 521,77 zł	13 521,77 zł	2 253,63 zł	2 253,63 zł
RCP	55 325,67 zł	46 724,40 zł	9 220,94 zł	7 787,40 zł
FCR-lite	58 701,74 zł	49 533,47 zł	9 783,62 zł	8 255,58 zł
CP	9 534,54 zł	9 495,89 zł	1 589,09 zł	1 582,65 zł
P-Clb	13 722,74 zł	13 285,33 zł	2 287,12 zł	2 214,22 zł

Na podstawie przeprowadzonego powyżej zestawienia kosztów stosowania poszczególnych technologii medycznych można zauważyć, że terapia preparatem G-Clb jest najbardziej kosztowna ze wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych i refundowanych w populacji z CLL zarówno w wariantach z/bez uwzględnienia proponowanego RSS.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena użyteczności kosztowej refundacji obinutuzumabu (Gazyvaro) w ramach programu lekowego w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie można zastosować pełnych dawek fludarabiny.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywotnim, tj. 20-letnim, w perspektywach płatnika (NFZ) i wspólnej, uznanych za równoważne.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia obinutuzumabem z chlorambucylem jest użyteczna kosztowo zarówno w porównaniu do terapii rytuksymabem z chlorambucylem, jak i monoterapii chlorambucylem. W porównaniu z R-Clb wskaźnik ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY w wariantach z RSS i 72,9–73,8 tys. PLN/QALY w wariantach bez RSS. W porównaniu z Clb ICUR przyjmował wartości [redacted] PLN/QALY w wariantach z RSS i 89,2 tys. PLN/QALY w wariantach bez RSS. Tym samym dla obu porównań osiągnąć on wartości nieprzekraczające progu opłacalności, ustalonego obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY.

Ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej w wariantach wynoszą dla porównania z R-Clb [redacted] PLN z RSS i 20 197,7–20 397,5 PLN bez RSS, zaś w porównaniu z Clb: [redacted] PLN z RSS i 20 148,6 PLN bez RSS.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę przyjęcie żadnego z alternatywnych parametrów nie spowodowało zmiany wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej G-Clb w porównaniu z R-Clb i Clb. Największą zmianę ICUR spowodowało przyjęcie rozkładu Weibulla w modelu PFS. Wskaźnik ten wzrósł wówczas o 65,47%, osiągając wartość 117 444 PLN/QALY, a zatem wziąć poniżej progu opłacalności.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- brak przedstawienia porównania z pozostałymi komparatorami dla wnioskowanej technologii;
- oparcie prawdopodobieństwa zgonu w stanie „progresja” na wynikach badania klinicznego, w którym u pacjentów zastosowano inną technologię niż wnioskowana;
- przyjęcie użyteczności stanów zdrowia opartych na badaniu populacji brytyjskiej.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Gazyvaro (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia produktem Gazyvaro oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego oraz ankietę przeprowadzoną przez wnioskodawcę wśród sześciu ekspertów klinicznych.

Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę liczba chorych na białaczkę limfatyczną w Polsce wyniosła od 1197 w 1999 r. do 1555 w 2011 r. Wartości te ekstrapolowano na kolejne lata (w okresie od 2012 do 2017 roku) w celu oszacowania zapadalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w kolejnych latach. Obliczona na podstawie danych z rejestrów KRN liczba chorych w 2015, 2016 oraz 2017 roku wynosi odpowiednio 1 789, 1 830 oraz 1 871.

Dane pozyskane od ekspertów klinicznych posłużyły do oszacowania:

- odsetka chorych z rozpoznaniem białaczki limfatycznej (C91), jaki stanowią chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (C91.1) – na poziomie [redacted];
- odsetka chorych poddawanych leczeniu 1. linii po rozpoznaniu:
 - do 1 roku – na poziomie [redacted],
 - po 1 roku – na poziomie [redacted],
 - po 2 latach – na poziomie [redacted],
 - po ≥ 3 latach po rozpoznaniu – na poziomie [redacted];
- liczby chorych, u których występują przeciwwskazania do terapii fludarabiną w pierwszej linii leczenia na poziomie [redacted];
- odsetka chorych w stanie sprawności WHO/ECOG = 1, u których nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny – na poziomie (89%) (min. i max. 89%) (dane FDA),
- odsetka chorych, którzy otrzymają terapię opartą na obinutuzumabie na poziomie - [redacted]

Na podstawie powyższych założeń wnioskodawca oszacował, iż liczba pacjentów kwalifikujących się na dzień opracowania analiz do leczenia obinutuzumabem wynosi 98 w roku 2016, a w roku kolejnym - 100.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. NFZ.

Horyzont czasowy

2 lata (okres 01.01.2016 r. do 31.12.2017 r.)

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji preparatu Gazyvaro,
- scenariusz nowy – zakładający, że lek Gazyvaro uzyska refundację w ramach programu lekowego w leczeniu CLL.

Oszacowania w wariantach minimalnym i maksymalnym oparte były na przyjęciu alternatywnych prognoz liczebności chorych włączanych do programu lekowego.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ takich parametrów jak zużycie leków oraz powierzchnia ciała na wydatki z budżetu płatnika publicznego.

Na podstawie badania ankietowego i średniej ważonej dotyczącej udziałów poszczególnych metod leczenia, wybrano najczęściej stosowane schematy w 1. linii leczenia CLL w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- nabycia i podania obinutuzumabu,
- koszty 1. linii leczenia CLL,
- koszty leczenia działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 ,
- pozostałych leków (najczęściej stosowanych w leczeniu 1. linii populacji docelowej),
- pozalekowe koszty leczenia CLL, w tym koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w skojarzeniu z chlorambucylem w programie lekowym.

W przypadku objęcia leku refundacją, wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla obinutuzumabu.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów stanu PFS do rozpoczęcia leczenia 2. linii, kosztów 2. linii oraz BSC (koszty uwzględniono w AE), ponieważ wykraczają one poza horyzont czasowy przyjęty w analizie.

Całkowita maksymalna długość leczenia 1. linii uwzględniona w analizie wynosi sześć 28-dniowych cykli leczenia.

Koszty nabycia obinutuzumabu zostały oszacowane na podstawie ceny zbytu netto za opakowanie preparatu Gazyvaro zadeklarowanej przez wnioskodawcę w wariancie z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Jako koszty pozostałych leków w analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia schematów opartych na rytuksymabie: z chlorambucylem, z bendamustyną, z cyklofosfamidem i prednizonem, z cyklofosfamidem i fludarabiną oraz innych schematów: chlorambucyl i bendamustyna w monoterapii, cyklofosamid z prednizonem i chlorambucyl z prednizonem.

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów, tj. leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń NFZ, obwieszczeniu Ministra Zdrowia oraz Komunikacie Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków. Koszty jednostkowe leków przedstawiono w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Koszty leków stosowanych w chemioterapii obliczano w oparciu o wysokość urzędowych cen zbytu refundowanych preparatów, umieszczonych w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 19 grudnia 2014 r.) (wariant bez RSS) oraz na podstawie komunikatu Centrali NFZ (dane z okresu styczeń-wrzesień 2014 r.) (wariant z RSS).

W przypadku kosztów świadczeń podania leków w programie lekowym lub w ramach chemioterapii przyjęto, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia jako jeden osobdzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za 1. osobdzień.

Alteratywne zużycie leków

Poza trzema wymaganymi wariantami, tj. podstawowym, minimalnym i maksymalnym, wnioskodawca przedstawił dodatkowe oszacowania na podstawie 3 opcji, w ramach których testowano wpływ zmiennych dot. alternatywnego zużycia leków na wydatki płatnika publicznego. Do oszacowania zmienności kosztów leczenia 1. linii chorych z CLL uwzględniono dawkowanie zgodne z ChPL Gazyvaro (opcja 2) oraz powierzchnię i masę ciała chorych na podstawie danych z GUS (opcja 3).

Założenia dotyczące zużycia leków:

- dla wariantu podstawowego (przedstawionego jako obliczenia główne wnioskodawcy) w terapiach G-Clb, R-Clb i Clb zużycie leków wyliczono na podstawie realnego zużycia w badaniu Goede 2014 (dla G 7 924,5 i 7 908,8 mg oraz Clb 404,6 mg i 408,1 mg). W przypadku terapii R-Benda oraz P-Clb zużycie rytuksymabu i chlorambucylu oszacowano również na podstawie zużycia zgodnie z badaniem Goede 2014. Natomiast zużycie bendamustyny w monoterapii i terapii R-Benda oparto na badaniu Eichorst 2013, zaś zużycie leków w schematach FCR, FCR-Lite i CP – na badaniu Bouvet 2013;

- w opcji dodatkowej 1 zastosowano rzeczywiste zużycie leków (podobnie jak w wariancie podstawowym) na podstawie 2. etapu z badania Goede 2014. W przypadku schematów nieuwzględnionych w 2. etapie w próbie Goede 2014 (Clb, Benda, RCP, FCR-lite, CP), zużycie leków w opcji dodatkowej 1 było takie samo jak w wariancie podstawowym. Wyjątkiem jest schemat R-Benda, w którym w opcji 1, analogicznie jak w wariancie podstawowym założono, że zużycie rytuksymabu w schemacie R-Benda będzie odpowiadało zużyciu w schemacie R-Clb z badania Goede 2014;
- w opcji 2 założono planowe zużycie leków w schemacie G-Clb na podstawie dawkowania określonego w ChPL Gazyvaro. W przypadku pozostałych schematów dawkowanie wyliczono na podstawie badań klinicznych, tj. R-Clb, Clb na podstawie schematu dawkowania z badania Goede 2014; R-Benda z Fisher 2012 i Eichhorst 2013; Benda z Knauf 2009; FCR, FCR-lite, CP, P-Clb zgodnie ze schematem wskazanym przez ekspertów klinicznych.

W związku z tym, że dawka chlorambucylu w badaniu klinicznym była niższa od stosowanej w codziennej praktyce klinicznej, w ramach opcji 2 przyjęto planowe zużycie leku zgodne z ChPL Gazyvaro 2014.

- W ramach analizy wrażliwości w dodatkowych wyliczeniach wnioskodawcy jako opcja 3 przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet, w których przyjęto masę ciała oraz powierzchnię ciała chorych z CLL oszacowaną na podstawie polskich danych GUS. W analizie podstawowej masa i powierzchnia ciała chorych z CLL pochodzą z raportu NICE 2014 i wynoszą odpowiednio 73,68 kg oraz 1,85 m². Alternatywne parametry wynoszą: masa ciała 70,48 kg i powierzchnia ciała 1,79 m².

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń wykonanej analizy wpływu na budżet.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szacunki oprato o dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów klinicznych, co stanowi wiarygodne źródło danych.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Wejście w życie Obwieszczenia MZ z dn. 23.04.2015 r., aktualnego od dnia 1 maja 2015 r., nie wiąże się z żadnymi zmianami względem wykorzystanego przez wnioskodawcę wykazu z dnia 19.12.2014 r.: Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Po objęciu refundacją wnioskowanego leku w scenariuszu nowym, Gazyvaro przejmie udziały terapii obecnie stosowanych i refundowanych, tj. chlorambucylu w monoterapii, schematów opartych na rytuksymabie z chlorambucylem, z bendamustyną, z cyklofosfamidem i prednizonem, oraz udziały od schematu FCR-lite, bendamustyny w monoterapii, cyklofosfamidu z prednizonem, chlorambucylu z prednizonem.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Oszacowanie częstości stosowania poszczególnych metod leczenia 1. linii CLL w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu przyszłym wykonano w oparciu o wyniki badania ankietowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Nie dotyczy (brak danych NFZ)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany w programie lekowym bezpłatnie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	W projekcie programu lekowego w schemacie dawkowania leków w programie, nie wymieniono chlorambucylu, docelowo stosowanego w schemacie z obinutuzumabem wśród chorych z CLL. Komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Analiza zawiera propozycję RSS.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Komentarz do analizy wnioskodawcy

Poniżej opisano dodatkowe uwagi Agencji dotyczące wiarygodności przedstawionych oszacowań w analizie wnioskodawcy, stwierdzone w czasie weryfikacji złożonych dokumentów.

Jakość modelu obliczeniowego oraz opis analizy

Agencja przeprowadziła weryfikację dołączonego do analizy wpływu na budżet arkusza kalkulacyjnego, w tym poprawności formuł oraz zgodności uwzględnionych założeń z opisanymi w analizie. W wyniku weryfikacji, Agencja nie zidentyfikowała błędów obliczeniowych ani błędów w opisie analizy.

Uwzględnienie kosztów komparatorów

W związku z wejściem w życie Obwieszczenia MZ z dn. 23.04.2015 r., aktualnego od dnia 1 maja 2015 r., Agencja zweryfikowała ceny, limity i poziom odpłatności produktów leczniczych przyjętych do obliczeń w analizie wnioskodawcy (Obwieszczenie MZ z dnia 19 grudnia 2014 r.).

Nie zidentyfikowano żadnych zmian w zakresie cen względem wykorzystanego przez wnioskodawcę wykazu z 19.12.2014 r. aktualnego od 1 stycznia 2015 r.

Jak zauważył wnioskodawca, od 1 stycznia 2015 roku w wykazie leków refundowanych zostały umieszczone produkty Bendamustine Accord (EAN 5909991198145) oraz Bendamustine Accord (EAN 5909991198183), będący odpowiednikiem dla leku referencyjnego i wyznaczający podstawę limitu w grupie bendamustyny. Zmiana ta została uwzględniona w obliczeniach przedstawionych przez wnioskodawcę.

Umieszczenie na liście leków refundowanych nowych odpowiedników dla bendamustyny potencjalnie mogłoby stanowić podstawę do przeprowadzania aktualizacji danych sprzedażowych w tym zakresie. Jednak z uwagi na fakt, że komunikaty DGL dotyczące sprzedaży nowych leków dostępne na dzień opracowania analizy weryfikacyjnej nie są zaktualizowane o sprzedaż tych leków tj. nowo objętych refundacją z dniem 1 stycznia 2015 roku, przeprowadzenie obliczeń własnych w zakresie zmian w rynku uwzględnionych leków nie było możliwe.

Chlorambucyl w programie lekowym

Agencja zwróciła uwagę na brak zapisu w projekcie programu lekowego dotyczącego leczenia skojarzonego obinutuzumabu z chlorambucylem - projekt programu wymienia jedynie obinutuzumab wraz z określonym dawkowaniem leku bez wskazania na leczenie chorych z CLL w schemacie z chlorambucylem. Tym samym niejasny jest sposób rozliczania kosztów podania i monitorowania leczenia chlorambucylem w schemacie z obinutuzumabem.

Wraz z uzupełnieniami względem wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnił, że chlorambucyl jest obecnie finansowany w ramach chemioterapii. Z uwagi na obecność leku w katalogu chemioterapii, w przypadku realizacji programu lekowego G-CIb, chlorambucyl będzie doliczany jako świadczenie dodatkowe.

U pacjentów leczonych w ramach programu lekowego większość świadczeń, takich jak podanie leku, diagnostyka i monitorowanie leczenia, rozliczana będzie w tym trybie, natomiast stosowany doustnie chlorambucyl generuje jedynie dodatkowy koszt substancji obliczony wg zasad rozliczania chemioterapii.

Uwzględniona powierzchnia ciała chorych

Agencja zwróciła uwagę, że do obliczeń głównych wnioskodawca przyjął wysoką wartość średniej powierzchni ciała na poziomie 1,85 m² (masa ciała 73,68 kg i wzrost 166,7 cm) zaczerpniętą z raportu NICE 2014. W analizie parametry te wykorzystano do obliczenia dawkowania leków stosowanych w 1. linii leczenia w populacji docelowej. Przedstawiony przez wnioskodawcę dodatkowa opcja 3 zakłada przyjęcie niższej wartości powierzchni ciała na poziomie 1,790 m² (masa ciała 70,48 kg) w podgrupie chorych powyżej 70 r.ż., co w opinii Agencji bardziej odzwierciedla stan faktyczny w populacji polskiej i powinno być zastosowane w obliczeniach głównych wnioskodawcy.

Należy zauważyć, iż przyjęcie wyższych wartości wzrostu oraz średniej masy ciała może wiązać się z przeszacowaniem powierzchni ciała u pacjentów z CLL, jako że pacjent w takim stanie często cierpi na zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego, co może wiązać się z obniżeniem masy ciała. Przyjęcie w modelu niższych wartości masy ciała i wzrostu powoduje nieznaczne obniżenie kosztów.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i wersją elektroniczną.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 2016 – 525 (min. 273, max. 778) Rok 2017 - 537 (min. 279, max. 795) Liczba chorych z CLL, u których w 1. linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	I rok (2016)	II rok (2017)
	468 (min. 243, max. 692)	478 (min. 248, max. 708)
Liczba chorych z CLL w stanie ECOG = 1, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	I rok (2016)	II rok (2017)
	98 (min. 51, max. 145)	100 (min. 52, max. 148)

Opinie ekspertów

Wielkość populacji docelowej

W celu weryfikacji oszacowań populacji docelowej przedstawionych przez wnioskodawcę (szczegółowy opis w rozdziale 5.3.1. *Wyniki analizy wnioskodawcy*), Agencja wystąpiła z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych w celu przedstawienia liczby lub odsetka osób z wnioskowanym wskazaniem. W odpowiedzi otrzymano 3 stanowiska.

Zgodnie z opiniami [redacted] oraz [redacted] do terapii obinutuzumabem będzie się kwalifikowało ok. 350 osób rocznie.

Wg eksperta [redacted]:

Nowe zachorowania w 2012 r.: 1 659 przypadków.

- Pacjenci w wieku >65 l. (68%): 1 128
- Pacjenci, u których występują wskazania do podjęcia leczenia (ok. 50%): 560
- Pacjenci z chorobami współistniejącymi (CIRS-SYS≥4; 40%): 220
- Pacjenci z CIRS-SYS <4, ale z eGFR<60 ml/min/1.73m² (38% z 60%): 130

Zgodnie z zapisem proponowanego programu lekowego do leczenia obinutuzumabem kwalifikują się pacjenci ze zdiagnozowaną CLL, u których liczba punktów w skali CIRS > 6. Oszacowanie przedstawione

przez eksperta klinicznego opiera się na kryteriach kwalifikacji, które nie odpowiadają zapisom proponowanego programu lekowego.

Natomiast wg eksperta [REDAKTOWANE] kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego będzie spełniało ok. 900 pacjentów rocznie.

W opinii Agencji przyjęcie wartości proponowanych przez ekspertów klinicznych, które opierają się na ogólnych wyliczeniach, tj. nie uwzględnienia wszystkich ograniczeń proponowanych w programie lekowym, np. stanu sprawności WHO = 1, brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, czy odsetka chorych z CLL, u których w 1. linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny, istotnie zwiększyłoby liczebność populacji docelowej. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że lek Gazyvaro został zatwierdzony przez EMA w dniu 10 października 2012 roku jako lek sierocy, przeznaczony do stosowania wśród pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, zgodnie zaś z definicją określoną przez EMA, choroba rzadka nie może występować częściej niż u 1 osoby na 10 000 osób w Europie.

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2012/11/human_orphan_001129.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b

Ze względu na nieprecyzyjne oszacowania liczebności populacji docelowej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych, tj. nieuwzględniające wszystkich kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego, powyższe oszacowania nie zostały włączone w dodatkowych obliczeniach Agencji wyników wpływu na budżet.

Biorąc pod uwagę, że oszacowania populacji docelowej przedstawione przez wnioskodawcę stanowią jedyne wiarygodne źródło danych oraz w związku z brakiem uwag do stosowanych w analizach wyliczeń, przyjęte założenia oraz obliczenia zostały uznane za prawidłowe.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszach istniejącym i nowym (łączne wyniki zaokrąglono do dwóch miejsc po przecinku).

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Obecnie (2015)	I rok (2016)	II rok (2017)
Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)	0	0	0
Koszt rytuksymabu	15 370 877	15 740 855	16 077 198
Koszt benadmustyny	691 784	708 435	723 573
Koszt chlorambucylu	561 443	574 957	587 242
Inne leki (cyklofosfami, prednizon, fludarabina)	280 968	287 731	293 879
Koszty leków łącznie	16 905 072	17 311 978	17 681 892
Inne koszty związane z wnioskowanym programem lekowym: podanie leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Inne koszty: podanie leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ŁĄCZNIE	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)
Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt rytuksymabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt benadmustyny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt chlorambucylu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Inne leki (cyklofosfamid, prednizon, fludarabina)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leków łącznie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Inne koszty związane z wnioskowanym programem lekowym: podanie leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Inne koszty: podanie leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ŁĄCZNIE	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)
Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)				
Koszt rytuksymabu				
Koszt benadmustyny				
Koszt chlorambucylu				
Inne leki (cyklofosfamid, prednizon, fludarabina)				
Koszty leków łącznie				
Inne koszty związane z wnioskowanym programem lekowym: podanie leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane				
Inne koszty: podania leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane				
ŁĄCZNIE			8 628 100	8 812 400

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RRS od ok. [] PLN w I roku do ok. [] mln PLN w II roku refundacji. W wariantcie bez RSS od ok. 8,63 mln PLN w I roku do ok. 8,81 mln PLN w II roku refundacji.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)
Wariant minimalny	Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)			
	Koszt rytuksymabu			
	Koszt benadmustyny			
	Koszt chlorambucylu			
	Inne leki (cyklofosfamid, prednizon, fludarabina)			
	Koszty leków łącznie			
	Inne koszty związane z wnioskowanym programem lekowym: podanie leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane			
	Inne koszty: podania leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane			
	ŁĄCZNIE			4 480 300
Wariant maksymalny	Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)			
	Koszt rytuksymabu			
	Koszt benadmustyny			
	Koszt chlorambucylu			
	Inne leki (cyklofosfamid, prednizon, fludarabina)			
	Koszty leków łącznie			
	Inne koszty związane z wnioskowanym programem lekowym: podanie leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane			
	Inne koszty: podania leku, monitorowanie, diagnostyka, działania niepożądane			
	ŁĄCZNIE			12 761 500

W wariantcie minimalnym analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Gazyvaro z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [] PLN w I roku refundacji do ok. [] PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie minimalnym od ok. 4,48 mln PLN w I roku refundacji do ok. 4,58 mln PLN w II roku refundacji.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Gazyvaro z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [] PLN w I roku refundacji do ok. [] PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 12,76 mln PLN w I roku refundacji do ok. 13,05 mln PLN w II roku refundacji.

Dodatkowe obliczenia wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyliczenia (jako opcja dodatkowa 1 i 2) uwzględniające alternatywne zużycie leków stosowanych we wskazaniu CLL. Do oszacowań dodatkowych opcji przyjęto następujące założenia:

- w opcji dodatkowej 1 zastosowano rzeczywiste zużycie leków (podobnie jak w wariancie podstawowym) na podstawie 2. etapu z badania Goede 2014. W przypadku schematów nieuwzględnionych w 2. etapie w próbie Goede 2014 (Clb, Benda, RCP, FCR-lite, CP), zużycie leków w opcji dodatkowej 1 było takie samo jak w wariancie podstawowym. Wyjątkiem jest schemat R-Benda, w którym w opcji 1, analogicznie jak w wariancie podstawowym, założono, że zużycie rytuksymabu w schemacie R-Benda będzie odpowiadało zużyciu w schemacie R-Clb z badania Goede 2014;
- w opcji 2 założono planowe zużycie leków w schemacie G-Clb na podstawie dawkowania określonego w ChPL Gazyvaro. W przypadku pozostałych schematów dawkowanie wyliczono na podstawie badań klinicznych, tj. R-Clb, Clb na podstawie schematu dawkowania z badania Goede 2014; R-Benda z Fisher 2012 i Eichhorst 2013; Benda z Knauf 2009; FCR, FCR-lite, CP, P-Clb zgodnie ze schematem wskazanym przez ekspertów klinicznych.

W ramach dodatkowych wyliczeń pokazanych jako opcja 3, wnioskodawca przyjął alternatywną masę ciała oraz powierzchnię ciała chorych z CLL oszacowaną na podstawie polskich danych GUS. W analizie podstawowej masa i powierzchnia ciała chorych z CLL pochodzą raportu NICE 2014 i wynoszą odpowiednio 73,68 kg oraz 1,85 m². Alternatywne parametry wynoszą: masa ciała 70,48 kg i powierzchnia ciała 1,79 m².

Wpływ zmiany wartości powierzchni ciała z 1,85 na 1,79 m² i masy ciała z 73,68 kg na 70,48 kg oraz przyjęcie alternatywnego zużycia leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe dane dla wszystkich dodatkowych oszacowań zakładających alternatywne zużycie leków przedstawiono w BIA wnioskodawcy.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - dodatkowe założenia uwzględnione w oszacowaniu kosztów leku Gazyvaro

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)
Wariant podstawowy (dla G-Clb – 1. etap badania Goede 2014)				
Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)				
Łącznie			8 628 100	8 812 400
Opcja 1 – rzeczywiste zużycie leków (dla G-Clb – 2. etap badania Goede 2014)				
Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)				
Łącznie			8 596 500	8 780 100
Opcja 2 – planowe zużycie leków (ChPL Gazyvaro)				
Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)				
Łącznie			8 592 600	8 766 200
Opcja 3 – (1,79 m²; 70,48 kg)				
Koszt obinutuzumabu (Gazyvaro)				
Łącznie			8 742 600	8 929 500

Wyniki analizy inkrementalnej dla opcji 1 wskazują, że objęcie refundacją leku Gazyvaro z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [] PLN w I roku refundacji do ok. [] PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ od ok. 8,60 mln PLN w I roku refundacji do ok. 8,78 mln PLN w II roku refundacji.

Wyniki analizy inkrementalnej dla opcji 2 przedstawiają wygenerowanie dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. Z przedstawionych oszacowań wynika, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RSS od ok. [] PLN w I roku do ok. [] PLN w II roku refundacji, a w wariancie bez RSS od ok. 8,59 mln PLN w I roku do ok. 8,77 mln PLN w II roku refundacji.

Wydatki ogółem poniesione przez NFZ ulegną nieznacznemu obniżeniu zarówno w opcji 1, jak i 2 w wariancie z jak i bez RSS w odniesieniu do wariantu podstawowego, tj. o ok 0,4%. Przyjęcie dawki leku w opcji 2 zgodnej z ChPL, tj. opcji 2 spowoduje, że koszty przypadające na lek Gazyvaro wzrosną względem wariantu podstawowego.

Wyniki analizy inkrementalnej dla opcji 3 wskazują, że przyjęcie wartości średniej powierzchni ciała pacjentów na poziomie 1,79 m² nie spowoduje zmian w kosztach przypadających na lek Gazyvaro w porównaniu do wariantu podstawowego.

Objęcie refundacją leku Gazyvaro w opcji 3 spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RRS od ok. ██████████ PLN w I roku do ok. ██████████ PLN w II roku refundacji. W wariancie bez RSS od ok. 8,74 mln PLN w I roku do ok 8,93 mln PLN w II roku refundacji. Wydatki ogółem poniesione przez NFZ ulegną nieznacznemu wzrostowi w wariancie z, jak i bez RSS w odniesieniu do wariantu podstawowego tj. o ok. 1,4%.

Należy zaznaczyć, że koszt związany z przyjęciem alternatywnych wartości tych parametrów nie jest kosztem różnicującym dla ocenianej interwencji i założenie to, nie ma znaczącego wpływu na wynik analizy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Gazyvaro (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Uwzględniono kwalifikację leku Gazyvaro do nowej grupy limitowej oraz przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres od 01.01.2016 r. do 31.12.2017 r.).

Wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia produktem Gazyvaro oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego oraz ankietę przeprowadzoną przez wnioskodawcę wśród sześciu ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji chorych z CLL, określona zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego oszacowano na poziomie 98 (min. 51, max. 145) i 100 (min. 52, max. 148) pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji preparatu Gazyvaro oraz nowy – zakładający, że lek Gazyvaro uzyska refundację w ramach programu lekowego w leczeniu CLL. W analizie uwzględnione zostały koszty nabycia obinutuzumabu, koszty nabycia pozostałych leków stosowanych w leczeniu 1. linii CLL, koszty leczenia działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 oraz pozalekowe koszty leczenia CLL.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RSS od ok. [redacted] PLN w I roku do ok. [redacted] PLN w II roku refundacji. W wariantie bez RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantie podstawowym od ok. 8,63 mln PLN w I roku refundacji do ok. 8,81 mln PLN w II roku refundacji.

W minimalnym wariantie wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Gazyvaro z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] PLN w I roku refundacji do ok. [redacted] PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantie minimalnym od ok. 4,48 mln PLN w I roku refundacji do ok. 4,58 mln PLN w II roku refundacji.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Gazyvaro z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] PLN w I roku refundacji do ok. [redacted] PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantie maksymalnym od ok. 12,76 mln PLN w I roku refundacji do ok. 13,05 mln PLN w II roku refundacji.

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń wykonanej analizy wpływu na budżet.

W dodatkowych obliczeniach wnioskodawca przedstawił m.in. opcje, w której pacjenci przyjmowali planowe dawki leków oraz opcję, w której przyjęto niższą powierzchnię ciała ($1,79 \text{ m}^2$) pacjentów. W przypadku podawania planowych dawek leku, dodatkowe koszty w I roku refundacji wyniosłyby ok. [redacted], a w II roku – ok. [redacted] PLN w wariantie z RSS. W wariantie bez RSS w I roku wiązałyby się z dodatkowymi kosztami od ok. 8,59 mln PLN, zaś w II roku – ok. 8,77 mln PLN. Przy przyjęciu założenia o niższych powierzchni ciała, wzrost kosztów z RSS w I roku refundacji wyniósł ok. [redacted] PLN, w II – ok. [redacted] PLN. Bez RSS było to odpowiednio ok. 8,74 mln PLN i ok. 8,93 mln PLN.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca w zaproponowanym instrumencie podziału ryzyka zobowiązuje się do

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłaszali uwag do zapisów proponowanego programu lekowego dla obinutuzumabu.

Uwagi i komentarze Agencji

Agencja zwróciła uwagę, że projekt programu lekowego nie uwzględnia chlorambucylu, a tym samym nie jest określone dawkowanie tego leku w schemacie z obinutuzumabem.

Zwrócono także uwagę na brak zgodności między populacją docelową uwzględnioną w badaniu klinicznym oceniającym efektywność kliniczną leku Gazyvaro, względem populacji określonej w projekcie programu lekowego, którą zgodnie z kryteriami włączenia stanowią osoby z CLL w stanie sprawności WHO=1. Należy zauważyć, że stan sprawności wg WHO nie był kryterium włączenia ani wykluczenia w badaniu rejestracyjnym leku Gazyvaro. Populacja włączona do badania była w rzeczywistości szersza niż kwalifikująca się do proponowanego programu lekowego tj. niezależnie od ich stanu sprawności.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku Herceptin (trastuzumab) w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej. Wnioskodawca założył wprowadzenie do refundacji nowych preparatów trastuzumabu w drugiej połowie 2015 roku.

Lek trastuzumab jest finansowany w ramach programu lekowego i jest refundowany w 100%. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy o refundacji, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku będącego przedmiotem niniejszej analizy.

W analizie wykorzystano liczbę zrefundowanych opakowań trastuzumabu od stycznia 2013 r. do września 2014 r. i przeliczono ją proporcjonalnie na okres roczny. Założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku przyjęcia proponowanego mechanizmu. Prognozowaną na tej podstawie wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia na rynek odpowiedników produktu Herceptin oraz przyrost wydatków związany z refundacją produktu Gazyvaro zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Analiza racjonalizacyjna – bilans wydatków płatnika

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
2016		68 814 613	
2017		68 841 613	

Przedstawione przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. [redacted] PLN rocznie, które przewyższają maksymalne roczne koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Gazyvaro wykazane w analizie wpływu na budżet.

Komentarz Agencji

Zgodnie z odnalezionymi informacjami, ochrona patentowa leku Herceptin w Europie wygasła w lipcu 2014 roku. Założenie o możliwości refundacji odpowiednika trastuzumabu w drugiej połowie 2015 roku wydaje się nierealistyczne. Zgodnie z wyliczeniami analityków Instytutu Arcana, rejestracji pierwszego odpowiednika

trastuzumabu w UE należy spodziewać się nie wcześniej niż w maju 2017 roku, a objęcia go refundacją w Polsce - w listopadzie 2017 roku.

Źródło: Wilk N, Wierzganowska S. "Długa droga do leków biopodobnych", Menedżer Zdrowia 3/2015; <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilar-trastuzumab-candidates-in-phase-III-development>; <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-trastuzumab>

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej odnaleziono 7 publikacji:

- 1 wytyczne polskie: PUO 2013;
- 4 wytyczne europejskie: BCSH 2012, ESMO 2011, HOVON 2011, SIE 2006;
- 2 wytyczne północnoamerykańskie: NCCN 2015, AHS 2014.

Spośród odnalezionych rekomendacji jedna (NCCN 2015) zaleca stosowanie obinutuzumabu we wnioskowanym wskazaniu. Jest to jedyna rekomendacja wydana po rejestracji obinutuzumabu w tym wskazaniu.

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w Rozdz.1. 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne – SMC 2014 i PBAC 2014. Dodatkowo znaleziono zalecenie HAS 2014, wskazujące na potrzebę przeprowadzenia oceny medycznej i ekonomicznej leku, oraz informację o trwającej ocenie leku przez NICE. Wyszukiwanie zostało zweryfikowane przez Agencję w dniu 22 maja 2015 r. Do wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: obinutuzumab, Gazyva, Gazyvaro. W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 2 aktualne rekomendacje dotyczące finansowania obinutuzumabu w leczeniu wcześniej nieleczonej CLL u dorosłych, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny: PTAC 2015 i pCODR 2015. Ponadto przed zakończeniem prac Agencji opublikowana została rekomendacja refundacyjna NICE 2015, którą również przedstawiono.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dotyczące obinutuzumabu u dorosłych z wcześniej nieleczoną CLL, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE 2015, Wielka Brytania	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami <u>Przedmiot decyzji:</u> Stosowanie obinutuzumabu w połączeniu z chlorambucylem u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL i chorobami współistniejącymi, które uniemożliwiają zastosowanie pełnych dawek fludarabiny, jest rekomendowane tylko jeśli terapia z użyciem bendamustyny jest niewskazana i pod warunkiem, że firma dostarczy obinutuzumab po obniżonej cenie w ramach PAS (<i>Patient Access Scheme</i>). <u>Uzasadnienie:</u> Terapia obinutuzumabem i chlorambucylem jest kosztowo-efektywna w porównaniu z terapią R-Clb i monoterapią Clb, jednak prawdopodobnie nie jest kosztowo-efektywna w porównaniu z monoterapią bendamustyną i terapią R-Benda.
PTAC 2015, Nowa Zelandia	Rekomendacja pozytywna <u>Przedmiot decyzji:</u> Finansowanie obinutuzumabu jest rekomendowane w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować fludarabiny, cyklofosfamid i rytuksymabu. Stosowanie G powinno być ograniczone tymi samymi kryteriami, co stosowanie R. <u>Uzasadnienie:</u> Decyzja została oparta na wynikach badania klinicznego wskazującego na przewagę G w połączeniu z Clb w porównaniu do terapii R-Clb i monoterapii Clb w zakresie przeżywalności bez progresji choroby.
pCODR 2015, Kanada (z wyjątkiem Quebecu)	Rekomendacja pozytywna <u>Przedmiot decyzji:</u> Rekomendowane jest finansowanie obinutuzumabu w połączeniu z chlorambucylem u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL i ze sprawnymi nerkami, u których niewskazane jest leczenie fludarabiną. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet uznaje, że połączenie G i Clb przynosi korzyści kliniczne w porównaniu z monoterapią C b w zakresie poprawy ogólnej przeżywalności i przeżywalności bez progresji choroby, a efekty toksyczne przy jej stosowaniu są umiarkowane. Terapia G+Clb jest również kosztowo-efektywna w porównaniu z monoterapią Clb w tej grupie pacjentów.
PBAC Australia 2014,	Rekomendacja negatywna <u>Przedmiot decyzji:</u> Finansowanie G w połączeniu z C b u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL i chorobami współistniejącymi. <u>Uzasadnienie:</u> Analizy wnioskodawcy nie wykazały efektywności kosztowej G.
SMC 2014, Szkocja	Rekomendacja pozytywna <u>Przedmiot decyzji:</u> Rekomendowane jest finansowanie leku Gazyvaro w połączeniu z Clb u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których z powodu chorób współistniejących nie można stosować pełnej dawki fludarabiny. <u>Uzasadnienie:</u> Połączenie G+Clb istotnie statystycznie i klinicznie zwiększa przeżywalność bez progresji choroby w porównaniu z monoterapią lekiem alkilującym

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Stany Zjednoczone	NCCN 2015	+			-
Alberta	AHS 2014				Rekomendacja wydana przed rejestracją obinutuzumabu w Kanadzie. Obinutuzumab niewymieniony w rekomendacji
Polska	PUO 2013				Rekomendacja wydana przed rejestracją obinutuzumabu w UE. Obinutuzumab niewymieniony w rekomendacji.
Wielka Brytania	BCSH 2012				Rekomendacja wydana przed rejestracją obinutuzumabu w UE. Obinutuzumab niewymieniony w rekomendacji.
Europa	ESMO 2011				Rekomendacja wydana przed rejestracją obinutuzumabu w UE. Obinutuzumab niewymieniony w rekomendacji.
Holandia	HAVON 2011				Rekomendacja wydana przed rejestracją obinutuzumabu w UE. Obinutuzumab niewymieniony w rekomendacji.

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Włochy	SIE 2006				Rekomendacja wydana przed rejestracją obinutuzumabu w UE. Obinutuzumab niewymieniony w rekomendacji.
Rekomendacje refundacyjne					
Wielka Brytania	NICE 2015		+		Terapia G-C1b jest rekomendowana pod warunkiem, że niewskazana jest terapia z użyciem Benda jest niewskazana, a firma dostarczy G po obniżonej cenie.
Kanada	pCODR 2015	+			-
Nowa Zelandia	PTAC 2015	+			-
Australia	PBAC 2014			-	Analizy wnioskodawcy nie wykazały efektywności kosztowej G.
Szkocja	SMC 2014	+			-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	NIE	-	-	-
Belgia	NIE	-	-	-
Bułgaria	NIE	-	-	-
Chorwacja	NIE	-	-	-
Cypr	NIE	-	-	-
Czechy	NIE	-	-	-
Dania	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	NIE
Estonia	NIE	-	-	-
Finlandia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	NIE
Francja	NIE	-	-	-
Grecja	NIE	-	-	-
Hiszpania	NIE	-	-	-
Holandia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	NIE
Irlandia	NIE	-	-	-
Islandia	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	NIE
Liechtenstein	NIE	-	-	-
Litwa	NIE	-	-	-
Luksemburg	NIE	-	-	-
Łotwa	NIE	-	-	-
Malta	NIE	-	-	-
Niemcy	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym i aptecznym	NIE
Norwegia	NIE	-	-	-
Portugalia	NIE	-	-	-
Rumunia	NIE	-	-	-
Słowacja	NIE	-	-	-
Słowenia	NIE	-	-	-
Szwajcaria	NIE	-	-	-
Szwecja	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	NIE
Węgry	NIE	-	-	-
Wielka Brytania	TAK	100%	Refundacja bez ograniczeń w leczeniu szpitalnym	NIE
Włochy	NIE	-	-	-


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Gazyvaro jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 dla których informacje przekazano). Lek we wszystkich krajach jest finansowany ze 100% refundacją, a w żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek nie jest





finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli kraje te oznaczone czcionką bold).

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 08.01.2015 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski (Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia)

11. Opinie ekspertów

Tabela 41. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Gazyvaro w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Z epidemiologicznego punktu widzenia, przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęstszą z białaczek wśród osób dorosłych – stanowi 30% zachorowań na białaczki, zwłaszcza w grupie wiekowej powyżej 65 roku życia, gdzie wartość ta wzrasta do 40%. [1]. Podjęcie leczenia pacjentów ze zdiagnozowaną PBL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i szybkości jej postępu. Chorzy z nieprogressywną i bezobjawową postacią PBL nie wymagają leczenia (obserwowane średnie przeżycie wynosi średnio nawet do 20 lat). Jest to grupa około 30% chorych z rozpoznaniem PBL [2]. Niestety, u pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. U pacjentów ze zdiagnozowaną PBL dochodzi do nadmiernej produkcji tych limfocytów w sposób niekontrolowany, co prowadzi do ich akumulacji w naczyniach limfatycznych, szpiku i narządach wewnętrznych, a szczególnie w śledzionie. Jest to przyczyną upośledzenia funkcji szpiku i narządów, w których doszło do akumulacji limfocytów B.</p> <p>Wówczas wdrażane jest leczenie chemioterapeutyczne, oparte przede wszystkim na lekach z grup leków: alkilujących, antracyklin, oraz analogach puryn.</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna Gazyvaro (obinutuzumab) należy do najnowocześniejszych metod leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną. Substancja czynna, obinutuzumab, to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przeźłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek.</p> <p>W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoxiczności komórkowej zależnej od przeciwciał oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał. W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. [3]</p> <p>Badania kliniczne fazy III produktu medycznego Gazyvaro [4], prowadzone w grupie 781 pacjentów, nie leczonych wcześniej, ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfatyczną. W wyniku tych badań wykazano, iż średni czas przeżycia bez progresji choroby (FPS) wynosi 26,7 miesiąca u pacjentów leczonych schematem obinutuzumab + chlorambucyl, w stosunku do 15,2 miesiąca, który</p>	Brak	<p>Wnioskowana technologia medyczna Gazyvaro (obinutuzumab), powinna być finansowa ze środków publicznych we wskazaniu do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, przede wszystkim z powodu wysokiej skuteczności klinicznej produktu leczniczego. Skuteczność kliniczna Gazyvaro, tak ważna w ocenie profesjonalistów: onkologów i hematologów, w sposób bezpośredni przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów ze zdiagnozowaną PBL, a przede wszystkim na wydłużeniu ich czasu życia bez progresji choroby. Chociaż PBL pozostaje nadal chorobą nieuleczalną, to jednak zastosowanie tej technologii medycznej da polskim pacjentom szanse na znaczne przedłużenie życia, przy jednocześnie ograniczonych działaniach niepożądanych wnioskowanej technologii medycznej. Jest bardzo ważnym lekiem w przypadku leczenia pacjentów opornych na rytuksymab oraz u chorych, którzy nie mogą otrzymać fludarabiny.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>uzyskano u pacjentów leczonych schematem rytuximab (przeciwciało monoklonalne typu I) + chlorambucyl. Ponadto, całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), jaki uzyskano w grupie pacjentów leczonych schematem obinutuzumab + chlorambucyl wyniósł 78% w stosunku do 65% u pacjentów leczonych schematem rytuximab + chlorambucyl. Tak znaczne wydłużenie średniego czasu przeżycia bez progresji choroby, przy jednoczesnym zwiększeniu całkowitego odsetka odpowiedzi, jednoznacznie wskazuje na kliniczną skuteczność wnioskowanej technologii medycznej u pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL. Dlatego, wobec braku innych, innowacyjnych i równie skutecznych metod leczenia pacjentów cierpiących na PBL, niezwykle istotnym jest wprowadzenie terapii Gazyvaro do standardów postępowania w polskim lecznictwie onkologicznym i finansowanie tej technologii ze środków publicznych.</p> <p>[1] „Współczesne poglądy na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej”, Robak P, Smolewski P, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 1, str. 53–62 [2] „Levact® (bendamustyna) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej”, AOTM-OT-039, Warszawa, 2011. [3] „Targeted treatment for chronic lymphocytic leukemia: clinical potential of obinutuzumab”, Smolej L, Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2015:8 1–7. [4] „Clinical role of obinutuzumab in the treatment of naive patients with chronic lymphocytic leukemia”, Cerquozzi S, Owen C, Biologics: Targets and Therapy 2015:9 13–22.</p>		
 	<p>Większa skuteczność w porównaniu z rytuksymabem wyrażona większym odsetkiem całkowitych odpowiedzi oraz przeżycia wolnego od progresji (wykazane w badaniu III fazy w skojarzeniu z chlorambucylem). Dobra tolerancja leczenia.</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<p>Dostępne dane kliniczne wskazują, że leczenie z zastosowaniem obinutuzumabu może istotnie poprawiać rokowanie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, niekwalifikujących się do terapii R-FC w pełnych dawkach. Dotyczy to zazwyczaj chorych starszych, u których możliwości zastosoania alternatywnych form terapii (np. transplantacja komórek krwiotwórczych) są ograniczone. Uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>
 	<p>Według dostępnych danych wynikających z badań klinicznych fazy II i III, leczenie z zastosowaniem obinutuzumabu i chlormabucylu chorych na PBL niekwalifikujących się do immunochemioterapii FCR ze względu na upośledzony stan biologiczny lub choroby współistniejące, należy uznać za optymalne ze względu na najlepsze parametry skuteczności (częstość odpowiedzi, w tym całkowitych i MRD, czas wolny od progresji i czas przeżycia) oraz dobrą tolerancję tego leczenia.</p>	<p>Nie znajduję argumentów przeciwnych.</p>	<p>Chorzy na PBL ze schorzeniami współistniejącymi powinni mieć dostęp do optymalnego leczenia (obinutuzumab + chlorambucyl) w ramach finansowania ze środków publicznych.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, kod EAN 5902768001105, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)”, zostały przekazane do Agencji dnia 7 kwietnia 2015 r. pismem znak MZ-PLA.4600.60(7).2015.DJ, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 345 z późn. zm.).

Problem zdrowotny:

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, chronic lymphocytic leukemia) jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów. Inaczej mówiąc, w tej chorobie nadmiar komórek powstaje nie przez ich nadprodukcję, ale przez niedostateczne umieranie.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej.

W związku z niekontrolowanym przebiegiem CLL wystąpić mogą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba, obniżenie jakości życia.

Interwencja:

Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozyłowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej.

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1) – Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Zalecaną dawkę 1000 mg w cyklu 1 produktu leczniczego Gazyvaro, podaje się w 1. - 2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. W trakcie cyklu od 2 do 6 pacjent otrzymuje 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro podawanego w pierwszym dniu cyklu.

Komparator:

W przedstawionych analizach, wnioskodawca jako komparator dla obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wskazał chlorambucyl w monoterapii oraz w skojarzeniu z rytuksymabem.

Wybór komparatorów tj. rytuksymabu z chlorambucylem oraz chlorambucyl w monoterapii, został podyktowany możliwością przeprowadzenia bezpośredniego porównania na podstawie dostępnego badania RCT oraz brakiem badań pozwalających na przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z innymi schematami leczenia.

Alternatywne technologie medyczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej odnaleziono 7 publikacji, w tym: 1 wytyczne polskie: PUO 2013; 4 wytyczne europejskie: BCSH 2012, ESMO 2011, HOVON 2011, SIE 2006; 2 wytyczne północnoamerykańskie: NCCN 2015, AHS 2014.

Spośród odnalezionych rekomendacji jedna (NCCN 2015) zaleca stosowanie obinutuzumabu we wnioskowanym wskazaniu. Jest to jedyna rekomendacja wydana po rejestracji obinutuzumabu w tym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzanego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia - próbę Goede 2014, porównujące obinutuzumab skojarzony z chlorambucylem z rytuksymabem skojarzonym z chlorambucylem oraz chlorambucylem w monoterapii. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie bez progresji choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie bez progresji choroby w ocenie badacza. Wykazano w tym zakresie IS przewagę G-Clb zarówno w momencie odcięcia danych maj 2013 r. oraz kwiecień 2014 r. Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących obinutuzumab z chlorambucylem mediana PFS jest blisko 2 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą rytuksymab z chlorambucylem (29,2 m-ce vs 15,5 m-ce HR=0,40 (0,33; 0,50) $p < 0,001$) oraz 3 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą chlorambucyl w monoterapii (29,9 m-ca vs 11,1 HR=0,18 (0,14; 0,24), $p < 0,001$).

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, terapia G-Clb w porównaniu do R-Clb skutkowała IS dłuższym przeżyciem bez progresji choroby w ocenie niezależnej komisji, przeżyciem wolnym od wystąpienia zdarzenia oraz dłuższym czasem do rozpoczęcia II linii leczenia, większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie, a także większym prawdopodobieństwem wystąpienia remisji molekularnej w ocenie próbek krwi obwodowej i w biopsji szpiku kostnego. Nie wykazano natomiast IS różnic między interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

W przypadku terapii G-Clb w porównaniu do Clb wykazano IS dłuższe przeżycie bez progresji choroby w ocenie niezależnej komisji wykazano, w momencie odcięcia danych w maju 2013 r. odnotowano IS dłuższe OS w grupie G-Clb w porównaniu do Clb: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), $p = 0,002$ (nie osiągnięto median przeżycia, odsetki zgonów odpowiednio 9% i 20%). Najnowsza analiza (kwiecień 2014 r., Goede 2015) potwierdza wcześniejsze istotne różnice w przeżyciu całkowitym: HR = 0,47 (95% CI: 0,29; 0,76), $p = 0,0014$ (16% vs 29%). Przeżycie wolne od zdarzenia było wyższe w przypadku stosowania obinutuzumabu z chlorambucylem (mediana EFS wyniosła 26,1 miesiąca) w porównaniu do monoterapii chlorambucylem (mediana 10,8 miesiąca), HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25); $p < 0,0001$.

W grupie G-Clb liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany czasu do rozpoczęcia II linii leczenia, podczas gdy w grupach terapii R-Clb i monoterapii Clb mediany tego czasu wyniosły odpowiednio 14,8 i 30,8 miesiąca. W obu porównaniach (G-Clb vs R-Clb i vs Clb) odnotowano istotne różnice między grupami na korzyść obinutuzumabu, odpowiednio HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), $p = 0,0018$ i HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), $p < 0,0001$. W momencie odcięcia danych kwiecień 2014 r.; mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia była znamienne większa u chorych otrzymujących G-Clb, niż u chorych leczonych R-Clb: 42,7 vs 32,7 miesiąca, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72), $p < 0,001$.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Goede 2014 wykazano IS różnicę między terapią G-Clb względem R-Clb w postaci mniejszego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ($u \geq 3\%$ chorych) tj. wysypki. IS mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ($u \geq 3\%$ chorych) jak: nudności, wymioty, duszności odnotowano także w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię Clb.

Natomiast względem R-Clb dla grupy G-Clb wykazano IS większe ryzyko wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych (reakcji związanej z wlewem), działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia i działania niepożądane u 3% chorych (reakcje związane z wlewem 3-4 stopnia oraz prowadzące do hospitalizacji, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, zespół rozpadu guza), przerwanie leczenia z powodu AEs, wstrzymanie lub opóźnienie leczenia.

Jednocześnie w grupie G-Clb względem Clb wykazano IS większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ($u \geq 3\%$ chorych) i ≥ 3 . stopnia (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia).

Nie wykazano zaś IS różnic w porównaniu z oboma komparatorami w zakresie występowania zgonów z powodu działań niepożądanych (ogółem i związanych z leczeniem), ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem, jak również najczęstszych działań tego typu – infekcji i nowotworów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie G-Clb były: neutropenia (38-41%), neutropenia 3.-4. stopnia (33-35%) oraz reakcje związane z wlewem 3.-4. stopnia.

ChPL Gazyvaro

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Gazyvaro do najczęstszych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych leku należą: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, biegunka, gorączka oraz reakcje związane z wlewem. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmują reakcje związane z wlewem, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię oraz zakażenia.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Gazyvaro/Gazyvaro.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności porównując terapię obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem z terapią rytuksymabem z chlorambucylem oraz z chlorambucylem w monoterapii. Analiza obejmowała horyzont dożywotni, tj. 20-letni, i perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną, uznane za równoważne.

Analiza wnioskodawcy wykazała, iż terapia obinutuzumabem z chlorambucylem jest użyteczna kosztowo zarówno w porównaniu do terapii rytuksymabem z chlorambucylem, jak i monoterapii chlorambucylem. W porównaniu z R-Clb wskaźnik ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY w wariancie z RSS i 72,9–73,8 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS. W porównaniu z Clb ICUR przyjmował wartości [redacted] PLN/QALY w wariancie z RSS i 89,2 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS. Tym samym dla obu porównań osiągnąć on wartości nieprzekraczające progę opłacalności, ustalonego obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY.

Ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej w wariancie wynoszą dla porównania z R-Clb [redacted] z RSS i 20 197,7–20 397,5 PLN bez RSS, zaś w porównaniu z Clb: [redacted] z RSS i 20 148,6 PLN bez RSS.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę przyjęcie żadnego z alternatywnych parametrów nie spowodowało zmiany wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej G-Clb w porównaniu z R-Clb i Clb. Największą zmianę ICUR spowodowało przyjęcie rozkładu Weibulla w modelu PFS. Wskaźnik ten wzrósł wówczas o 65,47%, osiągając wartość 117 444 PLN/QALY, a zatem wciąż poniżej progę opłacalności.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- brak przedstawienia porównania z pozostałymi komparatorami dla wnioskowanej technologii;
- oparcie prawdopodobieństwa zgonu w stanie „progresja” na wynikach badania klinicznego, w którym u pacjentów zastosowano inną technologię niż wnioskowana;
- przyjęcie użyteczności stanów zdrowia opartych na badaniu populacji brytyjskiej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Gazyvaro (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Uwzględniono kwalifikację leku Gazyvaro do nowej grupy limitowej oraz przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres od 01.01.2016 r. do 31.12.2017 r.).

Wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia produktem Gazyvaro oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego oraz ankietę przeprowadzoną przez wnioskodawcę wśród sześciu ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji chorych z CLL, określona zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego oszacowano na poziomie 98 (min. 51, max. 145) i 100 (min. 52, max. 148) pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji preparatu Gazyvaro oraz nowy – zakładający, że lek Gazyvaro uzyska refundację w ramach programu lekowego w leczeniu CLL. W analizie uwzględnione zostały koszty nabycia obinutuzumabu, koszty nabycia pozostałych leków stosowanych w leczeniu 1. linii CLL, koszty leczenia działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 oraz pozalekowe koszty leczenia CLL.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RSS od ok. [redacted] PLN w I roku do ok. [redacted] PLN w II roku refundacji. W wariancie bez RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariancie podstawowym od ok. 8,63 mln PLN w I roku refundacji do ok. 8,81 mln PLN w II roku refundacji.

W minimalnym wariancie wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Gazyvaro z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] PLN w I roku refundacji do ok. [redacted] PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariancie minimalnym od ok. 4,48 mln PLN w I roku refundacji do ok. 4,58 mln PLN w II roku refundacji.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Gazyvaro z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] PLN w I roku refundacji do

ok. [redacted] PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 12,76 mln PLN w I roku refundacji do ok. 13,05 mln PLN w II roku refundacji.

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń wykonanej analizy wpływu na budżet.

W dodatkowych obliczeniach wnioskodawca przedstawił m.in. opcje, w której pacjenci przyjmowali planowe dawki leków oraz opcję, w której przyjęto niższą powierzchnię ciała ($1,79 \text{ m}^2$) pacjentów. W przypadku podawania planowych dawek leku, dodatkowe koszty w I roku refundacji wyniosłyby ok. [redacted], a w II roku – ok. [redacted] PLN w wariantcie z RSS. W wariantcie bez RSS w I roku wiązałyby się z dodatkowymi kosztami od ok. 8,59 mln PLN, zaś w II roku – ok. 8,77 mln PLN. Przy przyjęciu założenia o niższych powierzchni ciała, wzrost kosztów z RSS w I roku refundacji wyniósł ok. [redacted] PLN, w II – ok. [redacted] PLN. Bez RSS było to odpowiednio ok. 8,74 mln PLN i ok. 8,93 mln PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne – SMC 2014 i PBAC 2014. Dodatkowo znaleziono zalecenie HAS 2014, wskazujące na potrzebę przeprowadzenia oceny medycznej i ekonomicznej leku oraz informację o trwającej ocenie leku przez NICE. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono dodatkowo 2 aktualne rekomendacje dotyczące finansowania obinutuzumabu w leczeniu wcześniej nieleczonej CLL u dorosłych, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny: PTAC 2015 i pCODR 2015. Ponadto przed zakończeniem prac Agencji opublikowana została rekomendacja refundacyjna NICE 2015, którą również przedstawiono.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Adena 2014	Adena M., Houltram J., Mulligan SP. i in. Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2014 Feb;32(2):193-207.
AHS 2014	Alberta Health Services (AHS), Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Practice Guideline LYHE-007 Version 3. http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe007.pdf (dostęp 22.05.2015)
BCSH 2012	Oscier D, Dearden C, Eren E i in. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. <i>Br J Haematol</i> . 2012 Dec;159(5):541-64
Bouvet 2013	Bouvet E., Borel C., Obéric L. i in. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. <i>Haematologica</i> . 2013 Jan;98(1):65-70. doi: 10.3324/haematol.2012.070755.
Breuer 2014	Breuer J, Joppi R, Poggiani C i in. Obinutuzumab (Gazyva®) for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). DSD: HSO 45, czerwiec 2014
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro
Delgado 2014	Delgado J, Baumann T, Santacruz R, Montserrat E. New treatment options for chronic lymphocytic leukemia. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2014 Apr;15(6):823-32
Eichhorst 2009	Eichhorst BF., Busch R., Stilgenbauer S. i in. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> . 2009 Oct 15;114(16):3382-91
ESMO 2011	Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2011 Sep;22 Suppl 6:vi50-4
Goede 2013	Goede V, Fischer K, Busch R. Chemoimmuno-therapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: Results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. <i>Leukemia</i> . 2013 Apr;27(5):1172-4
Goede 2013a	Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A. Head-To-Head Comparison Of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) Versus Rituximab Plus Clb In Patients With Chronic Lym-phocytic Leukemia (CLL) and Co-Existing Medical Conditions (Comorbidities): Final Stage 2 Results Of The CLL11 Trial. ASCO Annual Meeting, May 31-June 4, 2013, Chicago, IL.
Goede 2014	Goede V, Fischer K, Busch R i in. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. <i>N Engl J Med</i> . 2014 Mar 20;370(12):1101-10
Goede 2014a	Goede V, Engelke A, Fischer K i in. Salvage Therapy with Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (C b) after Treatment Failure of C b Alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Comorbidities: Results of the CLL11 Study. 56 ASH annual meeting. abstract nr 3327.
Goede 2015	Goede V, Fischer K, Engelke A i in. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. <i>Leukemia</i> . 2015 Jan 30
Golicki 2010	Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2010 Jul;120(7-8):276-81.
Hallek 2010	Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. i in. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.
HOVON 2011	Kater AP, Wittebol S, Chamuleau ME i in. Dutch guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia 2011. <i>Neth J Med</i> . 2011 Oct;69(10):422-9
Hoy 2015	Hoy SM. Obinutuzumab: A Review of Its Use in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. <i>Drugs</i> . 2015 Feb;75(3):285-96
Kosmas 2015	Kosmas C.E., Shingler S.L., Samanta K. i in. Health State Utilities for Chronic Lymphocytic Leukemia: Importance of Prolonging Progression Free Survival. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2015 Jan 14:1-7.
Ladzynski 2015	Ladzynski P, Mol k M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2015 Feb;41(2):77-93
Menedżer Zdrowia 3/2015	Wi k N, Wierzganowska S. Długa droga do leków biopodobnych. <i>Menedżer Zdrowia</i> 3/2015
Obwieszczenie MZ z dnia 19 grudnia 2014 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.
NFZ 73/2013	Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
NFZ 74/2014	Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
NFZ 80/2014	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NFZ 81/2014	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

NCCN 2015	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Hodgkin's Lymphomas, version 2.2015
NICE 2015	Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA343]. Czerwiec 2015 http://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/guidance-obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf (dostęp 9.06.2015)
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, OBINUTUZUMAB, solution for IV infusion, 1000 mg/40 mL, Gazyva®, Roche Products Pty Ltd., lipiec 2014 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/obinutuzumab-psd-07-2014.pdf (dostęp 22.05.2015)
pCODR 2015	pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation for Obinutuzumab (Gazyva) for CLL, styczeń 2015 https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr-gazyva-ctl-fn-rec.pdf (dostęp 22.05.2015)
PTAC 2015	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). PTAC minutes, luty 2015 https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2015-02.pdf (dostęp 22.05.2015)
PUO 2013	Pod redakcją: Rutkowski P, Krzemieniecki K Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Przewlekła białaczka limfocytowa
Rekomendacja nr 22/2011	Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/RP_22_Levact_przewl_bialaczka_limf.pdf (dostęp 22.05.2015)
Rekomendacja nr 90/2011	Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-110-2011-Rytuksymab/RP_90_2011_Rytuksymab.pdf (dostęp 22.05.2015)
Rekomendacja nr 119/2012	Rekomendacja nr 119/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 100 mg, EAN: 5909990802234 we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/069/REK/RP_119_2012_Levact.pdf (dostęp 22.05.2015)
Shah 2014	Shah A. Obinutuzumab: A Novel Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Ann Pharmacother. 2014 Oct;48(10):1356-61
Shingler 2014	Shingler SL, Kosmas CE, Samanta K. i in. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia. Value Health 2014; 17(3):A92.
SIE 2006	Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G i in. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica. 2006 Dec;91(12):1662-73
SMC 2014	The Scottish Medical Consortium (SMC), obinutuzumab 1,000 mg concentrate for solution for infusion (Gazyvaro®). SMC No. (1008/14), listopad 2014 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/obinutuzumab_Gazyvaro_FINAL_November_2014_for_web_site.pdf (dostęp 22.05.2015)
Stanowisko RK nr 30/2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)” http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/Stanowisko_RK_AOTM_30_2011_Levact_CLL.pdf (dostęp 22.05.2015)
Stanowisko RK nr 110/2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby” http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-110-2011-Rytuksymab/Stanowisko_RK_AOTM_110_2011_Rytuksymab_PBL.pdf (dostęp 22.05.2015)
Stanowisko RP nr 128/2012	Stanowisko RP nr 128/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) (EAN 5909990802210), we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)
Stanowisko RP nr 129/2012	Stanowisko RP nr 129/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) (EAN 5909990802234), we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, Warszawa 2015;
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej Analiza kliniczna, wersja 1.1, Warszawa 2015;
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.1, Warszawa 2015;
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, Warszawa 2015,
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Warszawa 2014;
- Załącznik 6. Wyniki analizy ekonomicznej z RSS jak i bez RSS