



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Gazyvaro (obinutuzumab)**

we wskazaniu:

„Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem
(ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.24.2017

Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r.

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 2016 poz. 1764) 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 2016, poz. 1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| ADCC | cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. Antibody dependent cellular cytotoxicity) |
| ADCP | fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. Antibody dependent cellular phagocytosis) |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| AHS | Alberta Health Service |
| AKL | analiza kliniczna |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| alloSCT | allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) |
| ALT | aminotransferaza alaninowa (ang. alanine aminotransferase) |
| AST | aminotransferaza asparaginowa (ang. aspartate aminotransferase) |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System |
| autoSCT | autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. autologous stem cell transplantation) |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BEN | bendamustyna |
| BSC | najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care) |
| BSH | British Society for Haematology |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CCA | analiza kosztów konsekwencji (ang. cost-consequences analysis) |
| CCS | klasyfikacja czynnościowa dusznicy bolesnej według Canadian Society of Cardiology |
| CD | cena detaliczna |
| CDC | cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. complement dependent cytotoxicity) |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| CHOP | schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CLL | przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| CODOX | schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, metotreksat, cytarabinę |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |

| | |
|--------------------|---|
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CVZ | College Voor Zorgverzekeringen |
| CZN | cena zbytu netto |
| DACEHTA | Danish Centre for Health Technology Assessment |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| DECIT-CGATS | Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia |
| DHAP | schemat chemioterapii zawierający deksametazon, cytarabinę, cisplatynę |
| DKMA | Danish Medicines Agency |
| DLBCL | chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma) |
| ECOG | skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| ESHAP | schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę, cisplatynę |
| FACT-Lym | kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej z chorobą u osób chorych na chłoniaki (ang. Functional Assessment of Chronic illness Therapy-Lymphoma) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| FL | chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GDP | schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, deksametazon, cisplatynę |
| GMMM | Greater Manchester Medicines Management Group |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| HSAC | Health Services Assessment Collaboration |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IECS | Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy |
| INAMI | Institut national d'assurance maladie-invalidité |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KCE | Belgian Federal Health Care Knowledge Centre |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| LY | lata życia (life years) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MSAC | Medical Services Advisory Committee |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |

| | |
|--|---|
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NHL | chłoniak nieziarniczny (ang. Non-Hodgkin Lymphoma) |
| NHS | National Health Service |
| NHSC | National Horizon Scanning Centre |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| NOSCAN | North of Scotland Cancer Network |
| NYHA | New York Heart Association |
| OBI | obinutuzumab |
| OBS | obserwacja |
| O-IVAC | schemat chemioterapii zawierający: ofatumumab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| ORR | wskaźnik odpowiedzi ogółem (ang. overall response rate) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. overall survival) |
| PBAC | Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia |
| PBL | przewlekła białaczka limfocytowa |
| pCODR | pan-Canadian Oncology Drug Review |
| PET | pozytonowa tomografia emisyjna |
| PET-TK | pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową |
| PFS | czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival) |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| PTAC | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| PD | progresja choroby (ang. progression disease) |
| RB | korzyść względna (relative benefit) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| R-CVP | schemat leczenia zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon |
| R-FCM | schemat leczenia zawierający rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron |
| R-FMD | schemat leczenia zawierający rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |

| | |
|---|---|
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | 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., poz. 388) |
| RD | Różnica ryzyk (risk difference) |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SBU | Swedish Council on Health Technology Assessment |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (standard error) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SUKL | Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| TD | okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego (ang. terminal disease) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TLV | The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency |
| TTOT | czas do zakończenia leczenia (ang. time to off treatment) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | 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 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 7 |
| 1. Informacje o wniosku | 9 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 10 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 11 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 11 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 11 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 13 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 13 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 14 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 15 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 16 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 18 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 18 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 18 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 24 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 25 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 27 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 28 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 28 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 28 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 31 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 32 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 35 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 37 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 37 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 37 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 37 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 44 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 46 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 46 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 47 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 47 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 49 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 49 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy | 49 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 50 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 53 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej..... | 53 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 53 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości | 53 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 55 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 56 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 56 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 57 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji..... | 57 |
| 5.4. | Komentarz Agencji..... | 58 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 59 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 59 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 59 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 60 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 60 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 61 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 62 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 63 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 64 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 64 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 66 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 67 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 68 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 70 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 71 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 73 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 75 |
| 14. | Źródła..... | 76 |
| 15. | Załączniki..... | 78 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.07.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.284.2017.DJ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD 10 C82)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105 – ████████ PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego,
- analiza kliniczna,
- analiza ekonomiczna,
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia,
- analiza racjonalizacyjna.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.07.2017 r., znak PLR. 4600.284.2017.DJ (data wpływu do AOTMiT 07.07.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.07.2017 r., znak: OT.4351.24.2017.AKR.AKJ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 4.08.2017 r. (pismo z dnia 4.08.2017 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017
- Analiza ekonomiczna dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017
- Analiza ekonomiczna dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017, wersja 1.1

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania po 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105, |
| Kod ATC | L01XC15 |
| Substancja czynna | obinutuzumab |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)* |
| Dawkowanie | <p><u>Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną)</u> Cykl 1: Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.** Cykle 2 – 6: Zalecaną dawkę produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u> Pacjenci, u których wystąpi reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6 cykli leczenia) produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną lub pacjenci, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg produktu Gazyvaro w monoterapii, jako leczenia podtrzymującego raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi jako pierwsze).</p> |
| Droga podania | podanie dożylnie |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Obinutuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym, glikolizowanym przeciwciałem monoklonalnym typu II, skierowanym przeciwko antygenowi CD20 podklasy IgG1. Lek otrzymuje się metodą inżynierii genetycznej. Działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygeny przez błonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Nie reaguje z antygenem CD20 na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Indukuje bezpośrednią śmierć komórkową, pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody dependent cellular cytotoxicity</i> , ADCC) i fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody dependent cellular phagocytosis</i> , ADPC), co wykazano w badaniach nieklinicznych. Ponadto, w warunkach <i>in vivo</i> , jest mediatorem niewiekiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. <i>Complement dependent cytotoxicity</i> , CDC). Dodatkowo, w modelach zwierzęcych przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego. Zjawisko to obserwowano również w badaniu klinicznym III fazy. U części pacjentów po zakończeniu leczenia nastąpiło odnowienie się puli limfocytów B. |

Źródło: ChPL Gazyvaro

*podano wskazanie wnioskowane wynikające z pisma MZ i treści uzgodnionego programu lekowego. Wskazanie wymienione we wniosku refundacyjnym obejmuje rozpoznanie C.82 według ICD-10

**zgodnie z treścią programu lekowego: Cykl 1: Obinutuzumab podaje się w skojarzeniu z bendamustyną w zalecanej dawce 1000 mg w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki – 100 mg w 1. dniu i 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|-----------------|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 23.07.2014, EMA |
|---|-----------------|

| | |
|---|---|
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</p> <p>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 (patrz punkt 5.1).</p> <p>Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL)*</p> <p>Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.</p> |
| Status leku sierociego | <p>Lek sierocy we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL). |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. |

Źródło: ChPL Gazyvaro

*wskazanie zarejestrowane od kwietnia 2016 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Gazyvaro nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu, podlegał natomiast ocenie w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.

Ocenie Agencji podlegała również substancja czynna bendamustyna – produkt leczniczy Levact, która zgodnie z treścią programu lekowego miałyby być stosowana w skojarzeniu z wnioskowaną technologią. Technologia była przedmiotem opracowań Agencji w 2013 i 2015 r. Szczegóły wydanych stanowisk, opinii i rekomendacji prezentuje tabela poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianego zagadnienia

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|---|
| Gazyvaro | |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2015 z dnia 6 lipca 2015 r. | <p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, kod EAN 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że mimo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, co wykazano w toku analizy ekonomicznej, proponowany schemat terapeutyczny wymaga dalszych badań klinicznych, a na obecnym etapie wyniki badań nie uzasadniają wzrostu kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w leczeniu CLL z punktu widzenia korzyści klinicznych dla chorych. Rada nie akceptuje również proponowanego RSS.</p> |
| Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 60/2015 z dnia 6 lipca 2015 r. | <p>Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Dowody naukowe w postaci 1 badania klinicznego o umiarkowanej wiarygodności dowodzą wyższości terapii w porównaniu do leczenia chlorambucylem, ale nie udowadniają, że obinutuzumab dodany do chlorambucylu zamiast rytuksymabu wpływa na przeżycie całkowite pacjentów. Nie udowodniono także różnic w ocenie jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami mierzonej do momentu wystąpienia progresji choroby. Na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego wpływa również istotna statystycznie wyższa częstość występowania zdarzeń niepożądanych trzeciego i czwartego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia. Analizy wnioskodawcy ze względu na dobór technologii alternatywnych przedstawionych do porównania nie przedstawiają całego spektrum terapii dostępnych we wnioskowanym wskazaniu.</p> |
| Levact | |

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|--|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> | <p>Rada uznała za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”. Rada zasugerowała ustalenie mechanizmu podziału ryzyka bardziej opłacalnego dla płatnika publicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Mimo braku odpowiedniej jakości wyników badań nad różnymi aspektami terapeutycznego stosowania bendamustyny, w dostępnych opracowaniach zwraca uwagę wysoki ORR [74-91%], w którego ramach CR/CRu sięgał nawet 67,4%. W części badań roczny PFS wystąpił nawet u 70,7% chorych.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 29/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> | <p>Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w zakresie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Stosowanie bendamustyny dotyczy wyselekcjonowanej grupy chorych, u których zawiodło leczenie z zastosowaniem terapii rytuksymabem. Kryterium włączenia do terapii w ramach programu jest udokumentowany brak odpowiedzi lub progresja choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</p> |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bendamustinum hydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL w ramach grupy limitowej „1115.0, Bendamustyna” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie m.in. we wskazaniu Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) – wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Słabej/umiarkowanej jakości dowody naukowe, przede wszystkim badania jednoramienne i pojedyncze badania randomizowane, prowadzone w większości na ograniczonych liczebnie populacjach chorych, bezpośrednio lub pośrednio wskazują na skuteczność bendamustyny we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.</p> |

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|-------------------------------------|--|
| Proponowana cena zbytu netto | [] PLN |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek stosowany w ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Istniejąca grupa limitowa, 1148.0 Obinutuzumab |

| | |
|--|--------------------|
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [Redacted content] |
|--|--------------------|

tytuł zatwierdzonego programu lekowego został zmieniony w ramach uzgodnień z Ministerstwem Zdrowia i uzyskał brzmienie „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

| | |
|--|--|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | "Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)"** |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | Do leczenia kwalifikowani są pacjenci z chłoniakiem grudkowym, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria: 1) wiek powyżej 18 roku życia; 2) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego; 3) brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, 4) stan ogólny według WHO 0 – 2. |
| Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu: | 1) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy; 2) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy; 3) czynne zakażenie HBV lub HCV; 4) inne czynniki, czynne ciężkie zakażenia; 5) niewydolność krążenia wg NYHA >II, niewydolność wieńcowa wg CCS > II; 6) ciąża. |
| Określenie czasu leczenia w programie | Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Maksymalny czas leczenia indukcyjnego wynosi 6 cykli, zaś maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata. |
| Kryteria wyłączenia z programu | 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.); 2) wystąpienie powikłań narządowych 4. stopnia; 3) progresja choroby w trakcie leczenia oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia;; 4) potwierdzone rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii; 5) czynne zakażenie HBV lub HCV; 6) ciąża. |
| Substancja czynna | obinutuzumab |
| Sposób podania | dożylnie |

| | |
|----------------------------------|---|
| Dawkowanie | <p>1) Chłoniak złośliwy typu grudkowego - leczenie indukcyjne <i>Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną)</i> Cykl 1 Obinutuzumab podaje się w skojarzeniu z bendamustyną w zalecanej dawce 1000 mg w 1. Dniu (dopuszcza się rozdzielanie dawki -100 mg w 1. dniu i 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Cykle 2-6 Zalecaną dawkę obinutuzumabu -1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Bendamustynę w dawce 90 mg/m² podaje się dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia (cykle 1-6). Dopuszcza się redukcję dawki zgodnie z zapisem w ChPL.</p> <p>2) Chłoniak złośliwy typu grudkowego - leczenie podtrzymujące Obinutuzumab w dawce 1000 mg w monoterapii podaje się raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby.</p> |
| Badania przy kwalifikacji | <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); 3) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 4) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb badanie HBV-DNA; 5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA; 6) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym. <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> |
| Monitorowanie leczenia | <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2) stężenie kreatyniny; 3) stężenie kwasu moczowego; 4) elektrolity (stężenie sodu i potasu); 5) aktywność AST, ALT; 6) stężenie bilirubiny. <p>Badanie przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukcyjnego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR). |
| Monitorowanie programu | <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |

tytuł zatwierzonego programu lekowego został zmieniony w ramach uzgodnień z Ministerstwem Zdrowia i uzyskał brzmienie „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie, co jest zgodne z kategorią refundacyjną – lek dostępny w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Należy zauważyć, iż wskazanie z wniosku zostało zmienione przez zapisy programu lekowego. We wniosku jako populację wskazano chorych z rozpoznaniem C.82, natomiast w ostatecznie uzgodnionej treści programu lekowego populacja obejmuje węższy zakres rozpoznań: C.82.0, C82.1 i C.82.7. Zmiana ww. wskazania jest uzasadniona tym, że wskazanie refundacyjne bendamustyny, stosowanej obecnie w ramach chemioterapii obejmuje pacjentów z ww. rozpoznaniem. Z drugiej jednak strony prof. Walewski, ekspert, do którego Agencja zwróciła się w ramach prac nad niniejszym tematem, wskazał, iż *wymienione rozszerzenia kodu C82 nie mają obecnie znaczenia klasyfikacyjnego ani klinicznego (nie odpowiadają rzeczywistym jednostkom*

diagnostycznym) i nie są odrębnie rejestrowane w KRN. Ich ew. zastosowanie w raportowaniu nie ma racjonalnego uzasadnienia, można więc je traktować jako równoważne z C82.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; FL, Follicular Lymphoma; kod ICD-10: C82) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

Klasyfikacja

System klasyfikacji FL wyróżnia trzy jego podtypy – G1, G2 i G3 (A i B), zależne od udziału centrocytów

Zgodnie z opinią prof. Walewskiego *W aktualnej klasyfikacji WHO (Blood 2016; 127: 2375), wyróżnia się dwa warianty chłoniaka grudkowego (in situ follicular neoplasia oraz duodenal-type follicular lymphoma), dwie nowe jednostki pokrewne (pediatric-type follicular lymphoma oraz primary cutaneous follicle center lymphoma) i jedną jednostkę tymczasową (large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement). Te nowe kategorie obejmują rozrosty zazwyczaj ograniczone i dobrze rokujące, w których leczenie sprowadza się zwykle do chirurgicznego wycięcia zmiany.*

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację chłoniaków nieziarnicznych guzkowych według ICD-10 – kod C82, która zdaniem ww. eksperta nie odpowiada rzeczywistym jednostkom diagnostycznym.

Tabela 6. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82

| Kod ICD-10 | Opis |
|--------------|---|
| C82 | Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) |
| C82.0 | Z małych wpukłonnych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) komórek, guzkowy |
| C82.1 | Mieszany z małych wpukłonnych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) i wielkich komórek, guzkowy |
| C82.3 | Wielkomórkowy, guzkowy |
| C82.7 | Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego |
| C82.9 | Chłoniak nieziarniczny, nie określony |

Stopień zaawansowania klinicznego choroby ocenia się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (Tabela 7).

Tabela 7. Zaawansowanie kliniczne (CS, *clinical stage*) chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji Ann Arbor

| Stopień (CS) | Charakterystyka |
|---------------|---|
| CS I | zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych |
| CS II | zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony |
| CS III | zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony |
| CS IV | zajęcie szp ku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego |

dodatkowo:
 A – objawy ogólne nieobecne
 B – obecne objawy ogólne: gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata $>10\%$ masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy
 E – zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE
 X – duża masa nowotworu (*bulky disease*)
 S – przerzuty w śledzionie

Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.

[Źródło: Szczekiel k 2013]

Do określenia stopnia zaawansowania choroby stosuje się natomiast międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka grudkowego FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) i FLIPI 2.

Tabela 8 Wskaźniki rokownicze FLIPI

| FLIPI | FLIPI 2 |
|--|--|
| Czynniki ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 60 lat stężenie hemoglobiny < 12 g/dl stężenie dehydrogenazy mleczanowej $>$ normy III lub IV stadium wg <i>Ann Arbor</i> liczba zajętych miejsc węzłowych > 4 | Czynniki ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 60 lat stężenie hemoglobiny < 12 g/dl stężenie β_2-mikroglobuliny $>$ normy zajęcie szpiku kostnego obecne węzły chłonne > 6 cm |

[Źródło: Malenda 2014]

Epidemiologia

Chłoniak grudkowy jest drugim (po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) obserwowanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20-25% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków w Stanach Zjednoczonych. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Roczna liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250-450. Według publikacji Deptała 2010 FL rozpoznawany jest u 4-5% chorych w Polsce. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1).

Liczbę zachorowań oraz zgonów pacjentów z powodu chłoniaków nieziarniczych grudkowych (C82) na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania ICD-10 C82 (Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy))

| Wskaźnik epidemiologiczny | Parametr | 2008 r. | 2009 r. | 2010 r. | 2011 r. | 2012 r. | 2013 r. | 2014 r. |
|---------------------------|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Zachorowania | Łącznie | 247 | 296 | 343 | 310 | 352 | 385 | 427 |
| | Zmiana w stosunku do roku poprzedniego (%) | - | 20 | 16 | -10 | 14 | 9 | 11 |
| Zgony | Łącznie | 170 | 143 | 141 | 132 | 120 | 125 | 144 |
| | Zmiana w stosunku do roku poprzedniego (%) | - | -16 | -1 | -6 | -9 | 4 | 15 |

[Źródło: Dane Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor, termin dostępu: 17.08.2017 r.]

Rokowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego (OS, *Overall Survival*) w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogeny (Tabela 10). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

Tabela 10. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według FLIPI i FLIPI2

| FLIPI | | | | |
|-----------|------------------|------------|-----------------|------------------|
| Ryzyko | Liczba czynników | Chorzy (%) | 5-letnie OS (%) | 10-letnie OS (%) |
| Niskie | 0–1 | 36 | 91 | 71 |
| Pośrednie | 2 | 37 | 78 | 51 |
| Wysokie | ≥ 3 | 27 | 53 | 36 |
| FLIPI 2 | | | | |
| Ryzyko | Liczba czynników | Chorzy (%) | 5-letnie OS (%) | 10-letnie OS (%) |
| Niskie | 0–1 | 20 | 91 | 80 |
| Pośrednie | 2 | 53 | 69 | 51 |
| Wysokie | ≥ 3 | 27 | 51 | 19 |

W przypadku NHL powolnych chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat. Ten typ chłoniaków zwykle od początku przebiega z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku i krwi obwodowej oraz często z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadko występują objawy ogólne. Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne.

[Źródło: analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-25/2014, Malenda 2014]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem zgodnym z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7).

Ekspert kliniczny prof. Jan Walewski wskazał, iż obecna liczba chorych w Polsce przekracza 2000 osób. W ciągu roku dochodzi do 427 nowych zachorowań. Natomiast odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją stanowi *mniej niż 20% spośród około 50% zachorowań, w których wystąpią wskazania do leczenia rocznie.*

Jednocześnie zwrócono się z prośbą do NFZ o przekazanie danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C82 (wraz z podkodami), u których stosowano rytuksymab w ramach programu lekowego oraz danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym: C82.0, C82.1, C82.7, u których stosowano bendamustynę w ramach chemioterapii.

Podsumowanie otrzymanych danych prezentują tabele poniżej.

Tabela 11 Liczba pacjentów z rozpoznaniem C.82 leczonych rytuksymabem w ramach programu lekowego w latach 2012–2017

| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 (dane z dnia 16.08) |
|------------------|------|------|------|------|------|--------------------------|
| Liczba pacjentów | 2050 | 3353 | 3257 | 3627 | 3689 | 2946 |

Tabela 12 Liczba pacjentów z rozpoznaniem C.82.0, C82.1, C82.7 leczonych bendamustyną w ramach chemioterapii w latach 2015–2017

| | 2015 | 2016 | 2017 (dane z dnia 16.08) |
|------------------|------|------|--------------------------|
| Liczba pacjentów | 77 | 157 | 53 |

Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Opinia przekazana przez eksperta jest trudna do interpretacji, gdyż ekspert nie podał rocznej liczby pacjentów, u których występują wskazania do leczenia.

Z danych NFZ wynika, iż liczba pacjentów poddawanych terapii rytuksymabem w 2013 r. gwałtownie wzrosła (64% w porównaniu z 2012 r.). Natomiast w latach 2015-2016 uległa stabilizacji. Bendamustyna natomiast jest refundowana dopiero od 2015 r. Liczba pacjentów stosujących ten lek wzrosła w 2016 r. w porównaniu z 2015 r. o ponad 100%. Populacja pacjentów stosujących obecnie bendamustynę stanowi populację kwalifikującą się do wnioskowanego programu. Nie jest jednak znana liczba pacjentów, którzy mogą wymagać terapii skojarzonej obinutuzumab + bendamustyna. Przyjęcie założenia, iż 100% pacjentów stosujących bendamustynę może rozpocząć leczenie obinutuzumabem może być obarczone błędem, gdyż zgodnie z rekomendacjami klinicznymi u pacjentów z chłoniakiem grudkowym dostępną formą terapii w II i kolejnej linii leczenia może być również terapia skojarzona rytuksymab + bendamustyna. Ponadto zgodnie załącznikiem C.67 do Obwieszczenia MZ bendamustyna jest refundowana nie tylko w przypadku wystąpienia oporności na rytuksymab, ale również w przypadku wznowy lub progresji choroby po upływie 6 mies. od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>

- <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- www.english.prescrire.org
- <http://kce.fgov.be>
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz/>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.tripdatabase.com
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- www.ean.org
- www.tripdatabase.com
- Strony internetowe polskich i zagranicznych stowarzyszeń i organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono 23.08.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na fakt, że rejestracja produktu leczniczego Gazyvaro została poszerzona w kwietniu 2016 r. o leczenie chłoniaka grudkowego, analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania rekomendacji z lat wcześniejszych. Jedynie w przypadku polskich rekomendacji zaprezentowano wytyczne z 2013 r., ze względu na brak bardziej aktualnych źródeł. Jeżeli było to możliwe, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie rekomendacje dotyczące bezpośrednio populacji docelowej (II linia leczenia), w innych przypadkach zaprezentowano zalecenia odnoszące się do szerszej populacji.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|----------------------------------|--|
| <p>PTOK 2013 (Polska)</p> | <p>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia chłoniaka grudkowego.</p> <p>Leczenie nawrotu lub progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia, • radioimmunoterapia, • rytuksymab w monoterapii, • CHOP ± rytuksymab (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) • R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), • bendamustyna ± rytuksymab, • R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron), • R-FMD (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon), • CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon) • ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon) • Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) i MA (metotreksat, cytarabina) • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) • DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) • ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna) • Dexa-BEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan). <p>W przypadku drugiej i kolejnej remisji choroby u młodszych chorych rekomenduje się terapię konsolidacyjną w postaci autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (auto-HSCT).</p> <p>Wg większości badaczy allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC-allo-HSCT) powinno być wykonywane po wykorzystaniu procedury auto-HSCT. Natomiast wykonywanie allo-HSCT po kondycjonowaniu mieloablacyjnym poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> |
| <p>AHS 2017 (Kanada)</p> | <p>Rekomendacja dotyczy diagnozy i leczenia chłoniaków, w tym chłoniaków nie-Hodgkina, u osób ≥ 18 r.ż.</p> <p>Pacjenci z nawrotem choroby, u których nie uzyskano remisji długości > 5 lat po leczeniu początkowym powinni rozpocząć leczenie odmienne od indukcyjnego. Zaleca się jeden ze schematów chemioterapii II linii w standardowych dawkach:</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna, • chlorambucyl, • CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), • fludarabina, • etopozyd, • CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon), • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), • FND (fludarabina, mitoksantron, deksametazon), • PEC (cisplatyna, epirubicyna, cyklofosfamid), • MEP (mitomycyna C, etopozyd, cisplatyna). <p>W przypadku pacjentów przyjmujących rytuksymab, odpowiednim rozwiązaniem jest powtórzenie monoterapii rytuksymabem lub schematem z rytuksymabem, pod warunkiem, że po wcześniejszym leczeniu uzyskano co najmniej 6 mies. remisji. Rytuksymab w terapii podtrzymującej może zostać zastosowany jedynie raz u danego chorego, w czasie pierwszej remisji lub pierwszego nawrotu.</p> <p>Autorzy podkreślają, że ze względu na nawrotowy charakter choroby oraz długość jej trwania, nie ma jednego schematu odpowiedniego dla wszystkich chorych.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> |
| NCCN 2017 (USA) | <p>Rekomendacja dotyczy diagnozy i leczenia chłoniaków z komórek B, w tym chłoniaków grudkowych.</p> <p>Jeżeli nie wskazano inaczej, siła zaleceń ma kategorię 2A.</p> <p>II i kolejne linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia, jak w I linii: bendamustyna + rytuksymab, bendamustyna + obinutuzumab, RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab, RCVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab, rytuksymab w 4 dawkach 375 mg/m² – w przypadku pacjentów z niewielkim guzem lub brakiem wskazań do aktywnej terapii, lenalidomid + rytuksymab, • rytuksymab, • lenalidomid + rytuksymab, • bendamustyna + obinutuzumab, • radioimmunoterapia (siła zaleceń: 1), • idelalizyb – w przypadku pacjentów opornych na środki alkilujące i rytuksymab, • fludarabina + rytuksymab, • RFND: (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon), • DHAP: (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) ± rytuksymab, • ESHAP: (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab, • GDP: (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) / (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab, • GemOx: (gemcytabina, oksalipatyna) ± rytuksymab, • ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab, • MINE: (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab. <p>Terapia konsolidacyjna II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab w dawce podtrzymującej 375 mg/m² co 2 tyg. przez 2 lata (siła zaleceń: 1), • obinutuzumab w dawce podtrzymującej w przypadku pacjentów opornych na rytuksymab (1000 mg co 8 tyg., łącznie 12 dawek), • wysokodawkowa terapia farmakologiczna + autologiczny przeszczep komórek macierzystych, • w wyjątkowych przypadkach allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. <p>W przypadku pacjentów z lokalnie zaawansowaną lub lokalnie objawową chorobą, należy rozważyć zastosowanie ISRT 4 – 30 Gy z terapią towarzyszącą lub bez.</p> <p>Zastosowanie rytuksymabu w II linii powinno być ograniczone do przypadków, kiedy do nawrotu doszło po okresie remisji długości > 6 mies. Rytuksymabu nie powinno się stosować u pacjentów z chorobą pierwotnie oporną na leczenie.</p> <p>Ponadto rekomendacje wskazują, że właściwym rozwiązaniem w przypadku terapii pacjentów z chorobą nowotworową jest udział w badaniach klinicznych.</p> <p><i>Źródło finansowania: NCCN</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | |
|---|--|--|------------------|--------------------|--------|---|--|-------------|--|--|
| | <p>Kategoria 1: zalecenia oparte o dowody wysokiej jakości, jednogłośny konsensus ekspertów NCCN wskazujący, że zastosowanie interwencji jest właściwe.</p> <p>Kategoria 2A: zalecenia oparte na dowodach z niższego poziomu wiarygodności, jednogłośny konsensus ekspertów NCCN wskazujący, że zastosowanie interwencji jest właściwe.</p> <p>Kategoria 2B: zalecenia oparte na dowodach z niższego poziomu wiarygodności, konsensus ekspertów NCCN wskazujący, że zastosowanie interwencji jest właściwe.</p> <p>Kategoria 3: dowody dotyczące zalecenia mogą pochodzić z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności, nie ma zgody wśród ekspertów NCCN odnośnie zastosowania interwencji.</p> | | | | | | | | | |
| <p>NHS 2017 (Anglia)</p> | <p>Rekomendacja dotyczy diagnozy i leczenia chorób limfatycznych: chłoniaków i przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p>Nawrót chłoniaka nie-Hodgkina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy chemioterapii zawierające rytuksymab: R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) – w przypadku późnego nawrotu, R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w przypadku wczesnego nawrotu po R-CVP oraz rytuksymab w terapii podtrzymującej, • pacjenci z nawrotem lub chłoniakiem grudkowym opornym na leczenie, którzy nie mogą przyjmować R-CHOP lub R-CVP, mogą stosować schemat rytuksymab + bendamustyna, • pacjenci przyjmujący rytuksymab w I linii i w leczeniu podtrzymującym powinni wciąż przyjmować schemat z rytuksymabem, • w przypadku pacjentów, którzy przyjmowali rytuksymab w leczeniu podtrzymującym pierwszej linii, leczenie podtrzymujące rytuksymabem po chemioterapii może nie być odpowiednią terapią, • pacjenci z nawrotem, u których nie można zastosować chemioterapii, mogą przyjmować rytuksymab w monoterapii, • u pacjentów z objawowym chłoniakiem zlokalizowanym oraz u tych, którzy nie mogą przyjmować chemioterapii można zastosować radioterapię paliatywną. <p>Rekomendacja wskazuje leczenie konsolidacyjne w postaci przeszczepienia komórek macierzystych jako opcję w przypadku drugiego lub kolejnych nawrotów choroby. Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych można zastosować u chorych, u których przeszczepienie autologiczne nie odniosło skutku lub jest niemożliwe do przeprowadzenia.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> | | | | | | | | | |
| <p>BSH 2011, aktualizacja 2017 (Wielka Brytania)</p> | <p>Rekomendacja dotyczy diagnozy i leczenia chłoniaka grudkowego.</p> <p>Nawrót choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem stanowią standard leczenia pacjentów wymagających terapii w momencie terapii, a którzy nie stosowali dotychczas rytuksymabu (silne zalecenie, wysoka jakość dowodów), • Schematy chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem powinny być również standardem w leczeniu pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej rytuksymab (siła zalecenia – słaba, niska jakość dowodów), • Leczenie podtrzymujące rytuksymabem znacząco przedłuża PFS w przypadku pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną na leczenie, którzy nie stosowali rytuksymabu we wcześniejszych liniach i odpowiedzieli na leczenie indukcyjne kolejnej linii z zastosowaniem rytuksymabu w monoterapii, schematu chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub samej chemioterapii. Leczenie to powinno być oferowane wszystkim pacjentom o takiej charakterystyce (silne zalecenie, wysoka jakość dowodów). • Radioimmunoterapia ⁹⁰Y – tiuksetan ibrytumomabu stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z nawrotem choroby i powinna być rozważona w przypadku pacjentów starszych i tych, którzy są oporni na chemioterapię i rytuksymab lub u których nie można zastosować tych opcji (siła zaleceń – słaba, umiarkowana jakość dowodów). <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p> <p><u>Skala oceny dowodów i siły zaleceń wg GRADE</u></p> <p>Jakość dowodów</p> <table border="1" data-bbox="343 1769 1460 2024"> <thead> <tr> <th data-bbox="343 1769 606 1803"><u>Poziom</u></th> <th data-bbox="606 1769 1085 1803"><u>Definicja</u></th> <th data-bbox="1085 1769 1460 1803"><u>Metodologia</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="343 1803 606 1892">Wysoki</td> <td data-bbox="606 1803 1085 1892">Istnieje bardzo duża pewność, że rzeczywisty wynik jest bardzo zbliżony do szacowanego.</td> <td data-bbox="1085 1803 1460 1892">RCT bez znaczących ograniczeń lub pewne dowody z badań obserwacyjnych.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="343 1892 606 2024">Umiarkowany</td> <td data-bbox="606 1892 1085 2024">Umiarkowana pewność, co do szacowanego wyniku. Możliwe, że szacowany wynik jest zbliżony do rzeczywistego, ale istnieje też możliwość, że efekty te różnią się znacząco.</td> <td data-bbox="1085 1892 1460 2024">RCT ze znacznymi ograniczeniami (niespójne wyniki, mankamenty metodologiczne, niedokładność, nieprecyzyjność) lub wyjątkowo silne dowody z badań</td> </tr> </tbody> </table> | <u>Poziom</u> | <u>Definicja</u> | <u>Metodologia</u> | Wysoki | Istnieje bardzo duża pewność, że rzeczywisty wynik jest bardzo zbliżony do szacowanego. | RCT bez znaczących ograniczeń lub pewne dowody z badań obserwacyjnych. | Umiarkowany | Umiarkowana pewność, co do szacowanego wyniku. Możliwe, że szacowany wynik jest zbliżony do rzeczywistego, ale istnieje też możliwość, że efekty te różnią się znacząco. | RCT ze znacznymi ograniczeniami (niespójne wyniki, mankamenty metodologiczne, niedokładność, nieprecyzyjność) lub wyjątkowo silne dowody z badań |
| <u>Poziom</u> | <u>Definicja</u> | <u>Metodologia</u> | | | | | | | | |
| Wysoki | Istnieje bardzo duża pewność, że rzeczywisty wynik jest bardzo zbliżony do szacowanego. | RCT bez znaczących ograniczeń lub pewne dowody z badań obserwacyjnych. | | | | | | | | |
| Umiarkowany | Umiarkowana pewność, co do szacowanego wyniku. Możliwe, że szacowany wynik jest zbliżony do rzeczywistego, ale istnieje też możliwość, że efekty te różnią się znacząco. | RCT ze znacznymi ograniczeniami (niespójne wyniki, mankamenty metodologiczne, niedokładność, nieprecyzyjność) lub wyjątkowo silne dowody z badań | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | |
|---|--|--|
| | <p>Niski</p> <p>Bardzo niski</p> <p>Siła zaleceń</p> <p><u>Siła</u> <u>Definicja</u></p> <p>Silna</p> <p>Słaba</p> | <p>Pewność co do oszacowanego wyn. ku jest ograniczona. Rzeczywisty wynik może być znacząco inny.</p> <p>Pewność co do oszacowanego wyn. ku jest bardzo niska. Możliwe, że prawdziwy wynik jest znacząco inny.</p> <p>Pożądanе rezultaty interwencji zdecydowanie przewyższają zdarzenia niepożądane (interwencje należy wdrożyć w praktykę) lub zdarzenia niepożądane zdecydowanie przeważają nad pożądanymi rezultatami (interwencja nie powinna zostać wdrożona).</p> <p>Pożądanе rezultaty interwencji prawdopodobnie przewyższają zdarzenia niepożądane (możliwe, że interwencja zostanie wdrożona) lub zdarzenia niepożądane prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi rezultatami (interwencja prawdopodobnie nie zostanie wprowadzona).</p> <p>obserwacyjnych.</p> <p>RCT z bardzo znaczącymi ograniczeniami, badania obserwacyjne, serie przypadków.</p> |
| <p>ESMO 2016 (Europa)</p> | <p>Rekomendacja dotyczy diagnozy, leczenia i obserwacji pacjentów z nowozdiagnozowanym lub nawracającym chłoniakiem grudkowym.</p> <p>W przypadku pacjentów z nawrotem choroby, u których wcześniejsza terapia rytuksymabem nie wywołała remisji o długości > 6 do 12 mies., można zastosować obinutuzumab, który uzyskał pozytywną decyzję o dopuszczeniu do obrotu ze strony EMA na podstawie wydłużenia PFS w porównaniu z bendamustyną w monoterapii (siła zaleceń: I, B).</p> <p>W przypadku pacjentów starszych, z dużą liczbą schorzeń towarzyszących i przeciwwskazaniami do chemioterapii, efektywnym rozwiązaniem może być radioimmunoterapia: itr⁹⁰- brytomomab-tiuksetan (siła zaleceń IV, B).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I Dowody pochodzą z co najmniej 1 dużego RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych RCT pozbawionych heterogeniczności.</p> <p>II Dowody pochodzą z małych lub dużych RCT, obarczonych ryzykiem błędu systematycznego lub z metaanaliz takich badań lub metaanaliz badań heterogenicznych.</p> <p>III Dowody pochodzą z prospektywnych badań kohortowych.</p> <p>IV Dowody pochodzą z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</p> <p>V Dowody pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii eksperckich.</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A Silne dowody na skuteczność terapii, znaczne korzyści kliniczne, silne zalecenia.</p> <p>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii, ograniczone korzyści kliniczne, terapia zalecana.</p> <p>C Niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści kliniczne nie przeważają ryzyka lub wad związanych z zastosowaniem interwencji, terapia zalecana opcjonalnie.</p> <p>D Dowody umiarkowanej jakości świadczące o braku skuteczności lub o negatywnych wynikach interwencji, terapia niezalecana.</p> <p>E Silne dowody świadczące na niekorzyść interwencji, terapia nigdy niezalecana.</p> | |
| <p>NICE 2016a, NICE 2016 (Wielka Brytania)</p> | <p>Rekomendacja dotyczy leczenia chłoniaka grudkowego.</p> <p>Leczenie nawrotu choroby lub choroby odpornej na I linię – chłoniak w III lub IV stopniu zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym, rytuksymab w monoterapii, w przypadku pacjentów, u których wyczerpano inne metody leczenia, tzn. jeżeli występuje u nich oporność lub nietolerancja względem chemioterapii, rytuksymab w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, w przypadku pacjentów z remisją choroby po leczeniu chemioterapią z lub bez rytuksymabu, autologiczne (<i>offer</i> – silna rekomendacja) lub allogeniczne (w przypadku niepowodzenia przeszczepienia autologicznego lub braku możliwości jego wykonania, <i>consider</i> – wybór interwencji zależy od preferencji pacjenta) przeszczepienie komórek macierzystych jako terapia konsolidacyjna. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><u>Siła rekomendacji interwencji w publikacjach NICE wyrażana jest za pomocą użytych czasowników:</u></p> <p><u>Czasown k</u> <u>Znaczenie</u></p> | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|-------------------------------------|--|
| | <p><i>Must/must not</i> Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu.</p> <p><i>Offer/refer/advise</i> Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</p> <p><i>Consider</i> Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</p> |
| <p>NOSCAN 2016 (Szkocja)</p> | <p>Rekomendacja dotyczy diagnozy i leczenia chłoniaka nie-Hodgkina typu grudkowego.</p> <p>II linia leczenia – progresja choroby w przypadku pacjentów przyjmujących w I linii leczenia jedynie chemioterapię w skojarzeniu z rytuksymabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezobjawowy przebieg choroby: obserwacja (strategia „watch and wait”), • pacjenci z nawrotem choroby w postaci zlokalizowanej mogą być leczeni radioterapią IFRT, • pacjenci z progresją choroby w trakcie leczenia lub odpowiedzią na leczenie < 6 mies. od zakończenia przyjmowania rytuksymabu: wybór chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem powinien być podyktowany wcześniejszym schematem leczenia. <p>Jeżeli w I linii stosowano R-CVP, można zastosować schemat zawierający leki z grupy antracyklin: R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). W przypadku pacjentów, u których nie można zastosować antracyklin, możliwe schematy to: rytuksymab + bendamustyna, R-FC, R-CEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon). Pacjenci, u których doszło do nawrotu lub progresji po zastosowaniu R-CHOP, należy rozważyć wykonanie przeszczepu – zwykle podaje się 3 cykle R-DHAP, a następnie schematy LEAM (lomustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) lub BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) i przeszczepienie autologiczne. U pacjentów, u których nie można wykonać przeszczepu stosuje się: rytuksymab + bendamustyna, R-FC, R-F lub R-CEPP.</p> <p>Jeżeli jest taka możliwość, należy rozważyć włączenie pacjenta do badania klinicznego.</p> <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • idealizyb. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> |

IFRT – (ang. *involved-field radiation therapy*) radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych; PFS – (ang. *progression free survival*) przeżycie bez progresji

Spośród zidentyfikowanych rekomendacji, jedynie dwie – NCCN 2017 oraz ESMO 2016 wskazują obinutuzumab jako opcję terapeutyczną II i kolejnych linii leczenia (siła zaleceń, odpowiednio: 2A – jednogłośnie konsensus ekspertów oraz IB – terapia zalecana, dowody najwyższej jakości). NCCN 2017 wymienia także obinutuzumab jako jedną z dostępnych opcji terapii podtrzymującej. Pięć z ośmiu odnalezionych rekomendacji wymienia natomiast bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem lub bez jako jedną z interwencji możliwych do zastosowania u pacjentów z chorobą oporną na leczenie lub po wystąpieniu progresji. Ponadto zarówno polskie, jak i cztery z ośmiu zagranicznych wytycznych zalecają wykonanie autologicznego lub allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych w ramach terapii konsolidacyjnej II lub kolejnych linii leczenia. Wytyczne Scottish Follicular non-Hodgkin lymphoma consensus guidelines 2016 wskazują przeszczepienie jako III linię leczenia. Należy również zwrócić uwagę na niespójności w odnalezionych wytycznych odnośnie kryterium rozpoczęcia leczenia w II i kolejnych liniach. Część z nich, w tym polskie PTOK 2013, podaje, że rozpoczęcie aktywnego leczenia w nawrocie lub progresji choroby uzależnione jest od spełnienia przez pacjentów kryteriów GELF (fr. *Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires*) lub BNL (ang. *British National Lymphoma*), które zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kryteria rozpoczęcia leczenia dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym

| Kryteria wg GELF | Kryteria wg BNL |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm • Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm • Splenomegalia > 16 cm w badaniu KT • Naciekanie/ucisk na narządy • Wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej • Objawy ogólne • Cytopenia (Hb < 10 g/dl, WBC $< 1,0$ g/l, PLT < 100 g/l) • Obecność komórek chłoniaka we krwi > 5 g/l • Aktywność LDH $>$ normy lub stężenie b2- | <ul style="list-style-type: none"> • Objawy ogólne lub świąd skóry • Szybka uogólniona progresja chłoniaka • Naciek w szpiku (Hb ≤ 10 g/dl, • WBC < 3 g/l, PLT < 100 g/l) • Naciek narządów zagrażający życiu • Naciek nerek lub wątroby • Zmiany w kościach |

| Kryteria wg GELF | Kryteria wg BNL |
|------------------------------|-----------------|
| mikroglobuliny ≥ 3 g/dl | |

GELF – fr. *Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires*, BNL – ang. *British National Lymphoma*, Hb – hemoglobina, WBC – liczba krwinek białych, PLT – liczba płytek krwi, LDH – dehydrogenaza mleczanowa

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia pracy nad niniejszą analizą Agencja otrzymała opinie 1 eksperta klinicznego.

Niżej przedstawiona opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kierownik Kliniki | | | | | |
|---|--|---|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Aktualnie stosowane technologie medyczne | <i>Chemioterapia kolejnej linii (bendamustyna, fludarabina, CHOP, ICE, ESHAP, FND)</i> | <i>Chemioterapia w wysokich dawkach i autotransplantacji komórek CD34</i> | <i>Radioimmunoterapia (^{90}Y-ibritumomab tiuxetan)</i> | <i>Idelalisib (badania kliniczne)</i> | <i>Radioimmunoterapia paliatywna</i> |
| Odsetek pacjentów aktualnie stosujących | 90% | 50% | 0-1% | Badania kliniczne | 20% |
| Odsetek pacjentów stosujących – w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii | 15% | 20% | 0-1% | W razie refundacji 50% | 15% |
| Technologia najtańsza | | | | | ✓ |
| Technologia najskuteczniejsza | | ✓ | | | |

| Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kierownik Kliniki | | | | | |
|---|---|---|--|--|---|
| Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne | | <p><i>Terapia jest wykonalna w niewielu przypadkach, ponieważ kwalifikują się – w zasadzie, pacjenci w wieku <65 r.ż. w dobrym stanie biologicznym, którzy ponadto uzyskali co najmniej częściową remisję w wyniku leczenia kolejnej linii. Jeżeli jednak to jest możliwe, ta metoda daje najlepsze i najdłuższe efekty.</i></p> <p><i>Wg dotychczasowych doświadczeń z realizacją programów lekowych, są one realizowane na granicy rentowności lub poniżej ze względu na niewystarczającą refundację badań diagnostycznych i wykorzystania zasobów szpitalnych. Ponadto, ostatnio występowały opóźnienia w refundacji leków w programach. Tak więc, realizacja programu lekowego może przynosić straty podmiotowi leczniczemu.</i></p> | | <p><i>Idelalisib nie jest na razie dostępny poza badaniami klinicznymi, które zresztą zakończyły już rekrutację. Lek jest wysoce aktywny, ale pojawiły się problemy związane z groźnymi powikłaniami infekcyjnymi, co powoduje konieczność stosowania profilaktyki przeciw PJP oraz zakażeniom wirusami grupy herpes.</i></p> <p><i>Wprowadzenie ocenianej technologii byłoby istotnym rozwiązaniem pozytywnym.</i></p> <p><i>Także udostępnienie lenalidomidu (dostępny w USA także w tym wskazaniu) byłoby korzystne dla tych chorych, ponieważ aktywność tego leku w połączeniu z rytuksymabem (nawet w sytuacji oporności na uprzednio stosowany rytuksymab z chemioterapią) jest wysoce skuteczne i mało toksyczne.</i></p> | <p><i>Radioterapia paliatywna (2 x 2 Gy) jest wysoce skuteczna doraźnie w łagodzeniu objawów, ale jest minimalnie wykorzystywana w Polsce. Ma zastosowanie w przypadku małego obciążenia masą choroby, więc możliwości jej zastosowania są ograniczone.</i></p> |
| | <p><i>W przypadku chemioterapii (monoterapia bendamustyną lub chemioterapia wielolekowa) problemem jest względnie mała częstość odpowiedzi oraz krótki czas jej trwania (kilka miesięcy) oraz znacząca toksyczność.</i></p> | | <p><i>Odpowiedzi na radio-immunoterapię są znaczące, ale ograniczone w czasie. Ta metoda praktycznie nie jest ostatnio stosowana w Polsce.</i></p> | | |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017 poz. 71), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce u pacjentów z rozpoznaniem C 82 wraz z podkodami C 82.0, C 82.1 i C 82.7 są w ramach chemioterapii: epirubicyna, doxorubicyna, dacarbazyna, cytarabina, cyklofosfamid, kladrybina, cisplatyna, chlorambucil, karboplatyna, bleomycyna, asparaginaza, mitoksantron, prelyksafor, bendamustyna, winkrystyna, winblastyna, tioguanina, tiotepa, pegaspargaza, metotreksat, merkaptopuryna, melfalan, interferon alfa-2b, ifosfamid, gemcytabina, fludarabina i etoposyd.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

| Substancja czynna | UCZ [zł]/mg* | CHB [zł]/mg* | WLF [zł]/mg* | PO | WDŚ [zł] |
|--|--------------|--------------|--------------|-----------|----------|
| Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym | | | | | |
| Asparaginasum | 0,05 | 0,05 | 0,05 | bezpłatny | 0,00 |
| Bendamustinum hydrochloridum | 6,33 | 6,65 | 5,44 | | |
| Bleomycini sulphas | 0,01 | 0,01 | 0,01 | | |
| Carboplatinum | 0,29 | 0,30 | 0,30 | | |
| Chlorambucilum | 4,83 | 5,07 | 5,07 | | |
| Cisplatinum | 0,73 | 0,77 | 0,77 | | |
| Cladribinum | 49,33 | 51,80 | 51,80 | | |
| Cyclophosphamidum | 0,05 | 0,05 | 0,05 | | |

| Substancja czynna | UCZ [zł]/mg* | CHB [zł]/mg* | WLF [zł]/mg* | PO | WDŚ [zł] |
|--|--------------|--------------|--------------|----|----------|
| Cytarabinum | 0,09 | 0,09 | 0,09 | | |
| Cytarabinum depocyte | 25,27 | 26,54 | 26,54 | | |
| Dacarbazinum | 0,15 | 0,16 | 0,16 | | |
| Doxorubicinum | 6,18 | 6,49 | 6,38 | | |
| Doxorubicinum liposomanum pegylatum | 91,80 | 96,39 | 96,39 | | |
| Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum | 42,12 | 44,23 | 44,23 | | |
| Epirubicini hydrochloridum | 2,27 | 2,38 | 1,66 | | |
| Etoposidum | 0,17 | 0,18 | 0,16 | | |
| Fludarabini phosphas (inj) | 3,74 | 3,93 | 2,84 | | |
| Fludarabini phosphas (p.o.) | 8,32 | 8,73 | 8,73 | | |
| Gemcitabinum | 0,09 | 0,10 | 0,10 | | |
| Ifosfamidum | 0,11 | 0,12 | 0,12 | | |
| Interferonum alfa-2b | 16,78 | 17,62 | 17,62 | | |
| Melphalanum | 5,84 | 6,13 | 6,13 | | |
| Mercaptopurinum | 0,01 | 0,01 | 0,01 | | |
| Methotrexatum | 0,07 | 0,07 | 0,07 | | |
| Mitoxantronum | 14,78 | 15,52 | 13,61 | | |
| Pegaspargasum | 1,37 | 1,44 | 1,44 | | |
| Plerixaforum | 1047,6 | 1099,98 | 1099,98 | | |
| Thiotepa | 36,76 | 38,59 | 36,74 | | |
| Tioguaninum | 0,68 | 0,71 | 0,71 | | |
| Vinblastini sulfas | 4,32 | 4,54 | 4,54 | | |
| Vincristini sulfas | 25,38 | 26,65 | 26,65 | | |

*dla substancji czynnej asparaginasum, bleomycini sulphas, pegaspargasum obliczono ceny dla 1 jednostki międzynarodowej (j.m.), natomiast dla interferonu alfa 1-b podano cenę dla 1 mln j.m.

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82 i C 83)” refundowany jest lek Mabthera (rytuksymab) (bez wskazania linii leczenia). Kryteria kwalifikacji do powyższego programu obejmują m.in. obecność potwierdzonego histologicznie chłoniaka złośliwego typu grudekowego w III lub IV stopniu zaawansowania, wiek powyżej 18. roku życia, stan ogólny według WHO 0 – 2, wyrównaną niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcową (jeżeli występują), dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|--|--------------------|---------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Leki dostępne w ramach programu lekowego B.12. „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)” | | | | | | | |
| MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 2 fiol. po 10 ml | 5909990418817 | 2445,01 | 2567,26 | 2567,26 | bezpłatny | 0,00 |
| MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fiol. po 50 ml | 5909990418824 | 6112,52 | 6418,15 | 6418,15 | | |
| MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg | 1 fiol. po 11,7 ml | 5902768001099 | 7824,02 | 8215,22 | 8215,22 | | |

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego i wytycznymi klinicznymi NCCN 2017 u chorych w ramach terapii podtrzymującej może być wykonywane przeszczepienie komórek krwiotwórczych następujące po wysokodawkowej chemioterapii. Rekomendowane jest przede wszystkim wykonywanie przeszczepienia autologicznego. Koszty procedur z zakresu transplantologii klinicznej prezentuje tabela poniżej.

Tabela 18 Koszty świadczeń z zakresu S21, S22, S23 na podstawie katalogu grup Zarządzenia Prezesa NFZ nr 71/DSOZ/2016 i danych dotyczących grup JGP (Statystyka JGP – NFZ)

| Kod grupy | Kod produktu | Nazwa grupy | Wartość punktowa hospitalizacja | Liczba dni pobytu finansowana grupą typ umowy hospitalizacja | Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą typ umowy hospitalizacja | Średnia wartość grupy w 2016 r. (PLN)* |
|-----------|-----------------|--|---------------------------------|---|--|--|
| S21 | 5.51.01.0016021 | Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych | 1000 | 30 | 15 | 53 322,83 |
| S22 | 5.51.01.0016022 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA | 2 353 | 30 | 15 | 132 749,56 |
| S23 | 5.51.01.0016023 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego | 4 705 | 30 | 15 | 263 305,73 |

*na podstawie danych dotyczących grup JGP: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>

Zgodnie z danymi zamieszczonymi na stronie NFZ Statystyka JGP w 2015 r. u żadnego pacjenta z rozpoznaniem C.82 wraz z rozszerzeniami nie wykonano powyższych świadczeń. Ekspert Agencji wskazał natomiast, iż przeszczepienia autologiczne wykonywane są u 50% pacjentów.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Gazyvaro stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną wymienił leki przeciwnowotworowe: bendamustynę stosowaną w monoterapii oraz schematy chemioterapii, wymienione przez ekspertów klinicznych w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|---|
| Bendamustyna stosowana w monoterapii oraz schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE, po których, u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację lub stosuje się przeszczepienie autologiczne | <ul style="list-style-type: none"> - Terapie te najlepiej odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną w Polsce i są finansowane ze środków publicznych. - Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wnioskodawcy, u chorych na chłoniaka grudkowego, u których podczas lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem wystąpiła progresja choroby stosuje się bendamustynę w monoterapii (70%-90%) lub schematy chemioterapii CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE (nie częściej niż u 20% chorych). <p><u>Bendamustyna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - technologia opcjonalna preferowana w wytycznych klinicznych z uwagi na jej skuteczności w stosunku do innych schematów chemioterapii; - jedyna technologia opcjonalna, posiadająca dedykowane, kontrolowane, randomizowane badanie w populacji chorych ze zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarnicznym CD20+ o powolnym przebiegu, u których odnotowano oporność na rytuksymab. | <ul style="list-style-type: none"> - Wybrane przez wnioskodawcę komparatory stanowią technologie refundowane i stosowane obecnie w praktyce klinicznej. - Wybrane interwencje mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię. - W analizach AKL, AE oraz BIA wybór komparatorów jest spójny. |

CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; ESHAP – etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna; FC – fludarabina i cyklofosfamid; GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; ICE – etopozyd, karboplatyna, ifosfamid.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Gazyvaro stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia bądź maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca wykonał trzyetapowe przeszukanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia badań i publikacji dotyczących wnioskowanej technologii i komparatorów. Etap I dotyczył opracowań wtórnych, II badań pierwotnych, natomiast III przeprowadzono w celu zidentyfikowania badań, które pozwoliłyby na dokonanie porównania pośredniego obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii, względem leków przeciwnowotworowych (bendamustyna w monoterapii, schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE), po których, u pacjentów odpowiadających na leczenie zastosowano przeszczepienie autologiczne.

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Obinutuzumab | | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--|--|--|
| | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| Populacja | Dorośli chorzy na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 mies. po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. W AKL wnioskodawcy założono, że do analizy będą włączane także badania dla chorych na iNHL (indolentne chłoniaki nieziarnicze) pod warunkiem, że chorzy na chłoniaka grudkowego będą stanowili co najmniej 75% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni. | Kryteria włączenia pozwalają na włączenie populacji szerszej niż przewidziana w zaproponowanym programie lekowym. Niemniej wnioskodawca wskazał dopuszczalny odsetek pacjentów spoza populacji docelowej, który mógł zostać włączony do badań. |
| Interwencja | <u>Leczenie indukcyjne (OBI+BEN)</u> Cykl 1. 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną – w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Cykle 2.-6. 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną – w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Bendamustyna i.v. w 1. i 2. dniu cyklu., w dawce 90 mg/m ² /dobę. <u>Leczenie podtrzymujące (OBI)</u> Dawka 1000 mg produktu Gazyvaro w monoterapii raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby. | Inna niż wymieniona. | - |
| Komparatory | Leki przeciwnowotworowe (bendamustyna podawana w monoterapii oraz schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE), po których, u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację lub stosuje się przeszczepienie autologiczne. | Niezgodny z założonymi. | - |
| | W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, planowano włączyć badania randomizowane z dowolnym komparatorem, w celu wykonania porównania pośredniego. | Nie dotyczy. | - |
| | Jeśli nie odnaleziono badań z gr. kontrolną planowano włączyć badania jednoramienne. | Nie dotyczy. | - |
| Punkty końcowe | Nie ograniczono. | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi. | - |

| Parametr | Obinutuzumab | | Uwagi oceniającego |
|----------------------|--|--|--------------------|
| | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| Typ badań | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej. Przedłużenia badań z grupą kontrolną. | Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków. | - |
| Inne kryteria | Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne). | | - |
| | Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki do włączonych badań. | Nie zgodne z założeniami. | |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. | - |

iNHL (ang. *indolent Non-Hodgkin Lymphoma* – indolentne chłoniaki niezairnicze); CHOP – cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon, CVP – cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon, DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; ESHAP – etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę, cisplatynę, FC – fludarabinę i cyklofosfamid, GDP – gemcytabinę, deksametazon, cisplatynę, ICE – etopozyd, karboplatinę, ifosfamid

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 10 marca 2017 r. W ocenie analityków Agencji zastosowana strategia wyszukiwania została przeprowadzona prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i operatorów służących do ich połączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25 lipca 2017 r. W ich wyniku nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia, a nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne, otwarte badanie RCT – GADOLIN, opisane w 2 publikacjach: Sehn 2016, Cheson 2017, 3 abstraktach konferencyjnych: Cheson 2016, Pott 2015, Sehn 2015 oraz dokumentach: EMA 2016, ChPL 2016, NICE 2016, EU-CTR 2016 oraz FDA 2016, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu (OBI) stosowanego jednocześnie z bendamustyną względem bendamustyny, a następnie obinutuzumabu w monoterapii względem obserwacji, prowadzonej po zakończeniu terapii bendamustyną. Wnioskodawca udostępnił również dodatkowy, niepublikowany dokument.

Ze względu na brak odnalezienia badań bezpośrednio porównujących terapię obinutuzumabem z lekami przeciwnowotworowymi, po których chorych odpowiadających na leczenie poddaje się autologicznemu przeszczepowi komórek krwiotwórczych, do analiz, w wyniku przeprowadzenia wyszukiwania dla komparatorów włączono 3 retrospektywne, obserwacyjne badania: 1 jednoramienne Phipps 2015, 2 badania z grupą kontrolną: Klyuchnikov 2015a i Klyuchnikov 2015b. Wyniki powyższych badań nie mogły posłużyć do wykonania porównania pośredniego ze względu na duży stopień heterogeniczności w stosunku do badania Gadolin, w związku z powyższym zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy dodatkowo.

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny (HSO LBI-HTA 2016) dotyczących stosowania obinutuzumabu w populacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 21. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| <p>GADOLIN (Sehn 2016, Cheson 2017, abstrakty konferencyjne: Cheson 2016, Pott 2015, Sehn 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche Ltd.</p> | <p>Randomizowane, dwuramiennie, otwarte, międzynarodowe badanie wieloośrodkowe (83 ośrodki w 14 krajach Europy, Azji oraz Ameryki Północnej i Centralnej).</p> <p>Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem podtypu chłoniaka nieziarniczego, nawrotu po terapii rytuksymabem, liczby wcześniejszych terapii (≤ 2 lub >2), regionu geograficznego.</p> <p>Typ hipotezy: superiority.</p> <p><u>Interwencja</u> <u>- Faza indukcji:</u> Grupa 1 – OBI + BEN: <ul style="list-style-type: none"> OBI i.v. w dawce 1000 mg <ul style="list-style-type: none"> Cykl 1 (w 1., 8. i 15. dniu); Cykle 2-6 (w 1. dniu) BEN i.v. w dawce 90mg/m²/dobę <ul style="list-style-type: none"> Cykle 1-6 (w 1. i 2. dniu) Razem 6 cykli o długości 28 dni Grupa 2 – BEN: <ul style="list-style-type: none"> BEN i.v. w dawce 120 mg/m²/dobę <ul style="list-style-type: none"> Cykle 1-6 (w 1. i 2. dniu) W badaniu dozwolona była redukcja dawki BEN. <u>- Leczenie podtrzymujące</u> Grupa 1 – OBI <ul style="list-style-type: none"> OBI i.v. w dawce 1000 mg co 2 mies. przez 2 lata lub do progresji choroby U chorych bez progresji choroby po fazie indukcyjnej (ukończony 6. cykl leczenia i pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę) Grupa 2 – po zakończeniu fazy indukcji <u>Leczenie wspomagające:</u> Pacjentom podawano paracetamol i leki przeciwhistaminowe 30-60 minut przed każdą infuzją OBI. Przed 1. podaniem OBI pacjenci otrzymali kortykosteroidy, natomiast przed terapią BEN pacjenci otrzymywali leki przeciwwymiotne. W czasie badania dozwolone było m.in. przyjmowanie leków stosowanych w razie wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wlewem. <u>Okres obserwacji:</u> Dla danych odciętych 1 września 2014 r. <ul style="list-style-type: none"> grupa OBI + BEN – mediana: 21,9 mies. (IQR 12,1; 31,0), </p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r.ż.; histologicznie potwierdzony chłoniak nieziarniczny CD20+ o powolnym przebiegu (w tym: chłoniak grudkowy o stopniu patomorfologicznym 1-3a, chłoniak strefy brzeżnej, chłoniak z małych limfocytów, makroglobulinemia Waldenströma; oporność na jakikolwiek wcześniejszy schemat leczenia zawierający rytuksymab* (rytuksymab w monoterapii lub w terapii łączonej) (oporność definiowana jako brak odpowiedzi, progresja w czasie 6 miesięcy terapii lub do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem); pacjenci wcześniej leczeni maksymalnie 4 unikalnymi schematami chemioterapii; obecność przynajmniej jednej dwuwymiarowej, mierzalne zmiany ($> 1,5$ cm w największym wymiarze w badaniu tomografii komputerowej); ECOG 0-2; szacowana długość życia powyżej 5 lat; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie przeciwciał monoklonalnych w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia 1. cyklu leczenia w badaniu; stosowanie chemioterapii lub innej terapii stosowanej w badaniu w okresie 28 dni przed rozpoczęciem 1. cyklu leczenia; wcześniejsza terapia obinutuzumabem; wcześniejsza terapia bendamustyną w okresie 2 lat przed rozpoczęciem 1. cyklu leczenia w badaniu (do badania włączano chorych, u których BEN zastosowano > 2 lata przed 1. cyklem, o ile nie odnotowano u nich PR lub CR w czasie terapii BEN, trwającego co najmniej 12 mies. przed wystąpieniem nawrotu lub progresji oraz gdy progresja wystąpiła po zastosowaniu schematu zawierającego lek alkalizujący lub antracyklinowy); chłoniak ośrodkowego układu nerwowego; obecność chorób sercowo-naczyniowych lub chorób płuc; obecność aktywnej infekcji bakteryjnej, wirusowej, grzybiczej, mykobakteryjnej, pasożytniczej lub innej (z wyłączeniem zakażeń grzybiczych łożyska paznokcia) lub jakiegokolwiek inne zakażenie wymagające leczenia dożylną antybiotykoterapią lub hospitalizacji w okresie 4. tygodni przed rozpoczęciem 1. cyklu leczenia; dowody wskazujące na histologiczną transformację chłoniaka na wyższy stopień złośliwości; nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych: poziom kreatyniny $> 1,5$ x górnego zakresu normy (w przypadku prawidłowego klirensu kreatyniny) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min., stężenie | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (przeżycie wolne od progresji choroby) (definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji, nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny) oceniany przez niezależny komitet oceniający; liczba pacjentów z progresją choroby oceniona przez niezależny komitet lub liczba pacjentów, którzy zmarli**. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS w ocenie badacza; liczba pacjentów z progresją choroby oceniona przez lekarza lub liczba pacjentów, którzy zmarli** OS (przeżycie całkowite); odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) na końcu fazy indukcyjnej i najlepsza odpowiedź całkowita w okresie 12 mies. od rozpoczęcia leczenia (oceniane przez niezależny komitet oceniający i badacza); DFS (czas przeżycia wolnego od choroby); EFS (czas przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych)(czas od randomizacji do wystąpienia progresji, nawrotu choroby, zgonu lub do rozpoczęcia nowej terapii przeciwchłoniakowej); jakość życia; odsetek pacjentów z głęboką remisją; profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|---|--|----------------|
| | <p>pacjenci z FL – mediana: 22 mies.;</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa BEN – mediana: 20,3 mies. (IQR 9,5; 29,7), pacjenci z FL – mediana: 20 mies. <p>Dla danych odciętych 1 maja 2015 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa OBI + BEN – mediana: 24,11 mies.; grupa BEN – mediana: 24,10 mies. <p>Dla danych odciętych 1 kwietnia 2016 r. – 31,8 mies.</p> | <p>aminotransferazy asparaginowej lub alaninowej > 2,5 górnej granicy normy, bilirubina całkowita ≥ 3 x górna granica normy lub nieprawidłowości w którymkolwiek z niżej wymienionych wyników (chyba że są one wynikiem choroby podstawowej): liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$, liczba neutrofilii < $1,5 \times 10^9/l$, poziom hemoglobiny < 9 g/dl;</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszczepienie allogeniczne w wywiadzie; ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne w reakcji na terapię z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych w wywiadzie; nadwrażliwość na mannitol w wywiadzie; obecność innych nowotworów złośliwych w wywiadzie, które mogą wpływać na stosowanie się do protokołu badania lub interpretacji wyników; dowody wskazujące na obecność innej, niekontrolowanej choroby towarzyszącej, która mogłaby wpłynąć na stosowanie się do protokołu badania i interpretację wyników; potwierdzona postępująca encefalopatia wieloogniskowa w wywiadzie; szczepienie z zastosowaniem żywych wirusów minimum 28 dni przed randomizacją; poważna operacja 4 tyg. przed 1. cyklem leczenia (inna niż w celach diagnostycznych); pozytywny wynik testu na obecność WZW typu B lub C, obecność przeciwciał przeciw antygenowi jądrowemu (anty-HBc z wykrywalną obecnością materiału genetycznego wirusa (DNA) zapalenia wątroby typu B i C; pacjenci seronegatywni, którzy przeszli w przeszłości zakażenie HBV (anty-HBc pozytywni i HBV DNA negatywni) mogli być włączeni do badania jeżeli wyrazili zgodę na przeprowadzenie badania HBV DNA zgodnie z protokołem badania; pacjenci z pozytywnym wynikiem przeciwciał dla HCV mogli zostać włączeni do badania w przypadku uzyskania negatywnego wyniku badania reakcji polimerazy; seropozytywny wynik badania na obecność HIV w wywiadzie; pozytywny wynik testu na obecność ludzkiego retrowirusa T-limfocytotropowego (HTLV-1) w krajach, w których występuje on endemicznie; kobiety w ciąży i w czasie laktacji; plodni mężczyźni i kobiety nie stosujący skutecznych metod antykoncepcji; stosowanie kortykosteroidów w dawce > 30 mg/dobę (prednizon lub ekwiwalent). <p>Dane dla daty odcięcia 1 września 2014 r.</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> OBI + BEN: 194 BEN: 202</p> <p><u>Liczba pacjentów z chłoniakiem grudkowym poddanych randomizacji:</u></p> | |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
| | | OBI + BEN: 155 BEN: 166 Dane dla daty odcięcia 1 maja 2015 r. i 1 kwietnia 2016 r. <u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> OBI + BEN: 194 BEN: 202 <u>Liczba pacjentów włączonych do etapu indukcji:</u> OBI + BEN: 194 BEN: 198 <u>Liczba pacjentów, którzy ukończyli etap indukcji:</u> OBI + BEN: 156 BEN: 129 <u>Liczba pacjentów, którzy zostali włączeni do etapu podtrzymującego leczenia:</u> OBI + BEN → OBI: 143 | |

OBI – obinutuzumab, BEN – bendamustyna, RYT – rytuksymab

*terapię zawierającą rytuksymab zdefiniowano następująco: w przypadku monoterapii – co najmniej 4 cotygodniowe dawki rytuksymabu lub w przypadku immunochemioterapii – przynajmniej 4 cykle; dla fazy indukcyjnej terapii, podczas której doszło do progresji przyjęto, iż minimalną dawką kwalifikującą pacjenta do terapii było przejście 1 cyklu monoterapii lub immunochemioterapii lub w terapii podtrzymującej – przyjęcie jednej dawki rytuksymabu 375 mg/m².

**punkt końcowy nie wymieniony w charakterystyce badania przedstawionej w analizie wnioskodawcy

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dodatkowo zostały opisane w tym samym rozdziale. Ponadto w załączniku 7.4 AKL znajduje się opis przeglądu systematycznego odnalezionego przez wnioskodawcę.

Poniżej zamieszczono opis kwestionariusza wykorzystanego w badaniu włączonym do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 22. Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy

| Kwestionariusz/skala | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| FACT | Kwestionariusz FACT wykorzystywany jest do samooceny jakości życia pacjentów. Ocenę jakości życia przeprowadzono w badaniu w 1. dniu 1., 3. i 5. cyklu leczenia, po zakończeniu fazy indukcji i co drugi miesiąc przez 2 lata. Kwestionariusz zawiera 42 pozycje i składa się z modułu ogólnego i modułu dla chłoniaka. Każda pozycja może być oceniona w skali od 0 do 4. Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyn ku względem wartości początkowej: <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Lym LYMS – co najmniej 3 pkt, • FACT-Lym TOI – co najmniej 6 pkt, • FACT-Lym TOT – co najmniej 7 pkt. |

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badania eksperymentalnego GADOLIN w skali Jadada oraz przeprowadził ocenę wiarygodności badania według Cochrane.

Badanie zostało ocenione przez wnioskodawcę na 3/5 punktów w skali Jadada. Analitycy Agencji ocenili powyższe badanie w skali Jadada w ten sam sposób.

Ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

| Oceniany element | GADOLIN |
|--|---------|
| Losowy przydział do grup | niskie |
| Utajnienie kodu randomizacji | niskie |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy | wysokie |
| Zaślepienie oceny wyników badania | niskie* |
| Niepełne dane na temat wyników | niskie |
| Wybiórcze raportowanie | niskie |
| Inne źródła błędów | niskie |

*ocena niezgodna z oceną analityków Agencji

Analitycy Agencji nie zgadzają się z oceną wiarygodności wnioskodawcy w zakresie następujących elementów:

- zaślepienie oceny wyników badania. Wnioskodawca wskazał, iż badacze nie byli zaślepieni, jednakże oceny punktów końcowych dokonywał niezależny komitet oceniający. Niemniej część punktów końcowych oceniana była przez badaczy, natomiast jakość życia była oceniana poprzez wypełnienie przez pacjentów kwestionariusza samooceny, stąd analitycy Agencji uznają ryzyko tego rodzaju błędów za nieznanne.

Przegląd systematyczny włączony do analizy wnioskodawcy oceniono w skali AMSTAR na 5 z 11 możliwych do uzyskania punktów. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną przeprowadzoną przez wnioskodawcę.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *badanie GADOLIN to badanie otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego. Należy jednak zauważyć, że ocena części punktów końcowych została wykonana przez zaślepiony niezależny komitet oceniający. Sponsor badania pozostał zaślepiony w zakresie przydziału chorych do grup aż do czasu przyjęcia zaleceń niezależnego komitetu oceniającego dane (komitet zalecił poddanie analizie wszystkich danych po osiągnięciu pierwszorzędowego punktu końcowego). Wyniki, które nie zostały poddane ocenie niezależnej mogą być obciążone błędem systematycznym z uwagi na otwarty charakter badania;*
- *badanie GADOLIN nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnic w czasie przeżycia całkowitego chorych, dlatego też oceniano go jako drugorzędowy punkt końcowy;*
- *do badania GADOLIN nie są już rekrutowani nowi chorzy, jednak badanie nie zostało jeszcze zakończone, w związku z tym nie są dostępne pełne wyniki badania (zwłaszcza dotyczące czasu przeżycia całkowitego);*
- *część wyników badania GADOLIN nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentów EMA 2016, NICE 2016, EU-CTR 2016 czy ChPL 2016;*
- *w raporcie przedstawiono dodatkowo dane do badania GADOLIN dla chorych stosujących OBI w ramach leczenia podtrzymującego w charakterze poglądowym – brak wyników dla grupy kontrolnej uniemożliwia wykonanie obliczeń dla istotności statystycznej różnic między grupami;*
- *w grupie kontrolnej u chorych zastosowano jedynie obserwację (brak aktywnego leczenia) po zakończeniu terapii indukcyjnej. Stosowanie bendamustyny jest bowiem ograniczone czasowo z uwagi na skumulowaną toksyczność tej terapii;*

- badanie GADOLIN zostało zaprojektowane w celu łącznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji w czasie indukcji i podtrzymania (celem badania nie była indywidualna ocena w poszczególnych fazach leczenia);
- w badaniu GADOLIN randomizację do grup przeprowadzono jedynie przed rozpoczęciem fazy indukcji. Po zakończeniu fazy indukcji u chorych z grupy badanej, u których nie odnotowano progresji choroby, zastosowano obinutuzumab w ramach leczenia podtrzymującego. W grupie kontrolnej po zakończeniu fazy indukcji chorych poddano obserwacji. W badaniu GADOLIN po zakończeniu fazy indukcji nie zastosowano powtórnej randomizacji;
- odnotowano rozbieżności między niektórymi danymi dla badania GADOLIN, przedstawionymi w dokumencie FDA 2016 lub dokumencie od Zamawiającego a danymi przedstawionymi w publikacji Sehn 2016 – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione;
- w badaniu GADOLIN dla części punktów końcowych nie odnaleziono danych dotyczących podgrupy chorych na FL, zdecydowano, więc o przedstawieniu w analizie wszystkich danych dla populacji iNHL oraz jeśli były one dostępne także dla podgrupy chorych na FL. Należy jednak zaznaczyć, że zdecydowana większość chorych uczestniczących w badaniu GADOLIN to chorzy na FL (po około 80% chorych w grupie badanej i kontrolnej). Ponadto dla punktów końcowych, dla których przedstawiono w analizie zarówno dane dla populacji ogólnej i populacji chorych na FL, wyniki w większości przypadków są spójne w obu populacjach;
- w badaniu GADOLIN dla PFS wyniki przedstawione w podgrupach stanowiły analizę eksploracyjną. Z wyjątkiem podgrupy chorych na FL, wyróżnione podgrupy chorych były zbyt mało liczne by można było interpretować wyniki bez ryzyka niepewności;
- w badaniu GADOLIN wykonano eksploracyjną analizę obecności choroby resztkowej po zakończeniu fazy indukcji. Wyniki te muszą być jednak interpretowane z ostrożnością z uwagi na małą liczebność podgrup;
- ocena jakości życia w badaniu GADOLIN w części punktów czasowych dotyczyła bardzo niewielkiej grupy chorych – interpretacja wyników obarczona jest niepewnością. Jakość życia w kolejnych punktach czasowych oceniana była jedynie dla chorych, którzy mogli wypełnić kwestionariusz oceny jakości życia, a w miarę trwania badania liczba chorych utraconych z badania (m.in. z powodu zgonu, progresji choroby czy przerwania leczenia), zwiększała się;
- dla części punktów końcowych w odnalezionych publikacjach do badania GADOLIN nie przedstawiono danych umożliwiających samodzielne określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami, dane te przedstawiono poglądowo;
- w badaniu GADOLIN chorzy w grupie badanej zastosowali mniejszą dawkę BEN niż w przypadku grupy kontrolnej (mediana skumulowanych dawek wynosiła 1920 mg w grupie badanej i 2347 mg w grupie kontrolnej). Autorzy badania GADOLIN wskazują, że ustalone w protokole badania dawkowanie BEN tj. 120 mg/m² w przypadku monoterapii i 90 mg/m² w terapii skojarzonej odpowiada standardowemu dawkowaniu w praktyce klinicznej. Z powodu braku danych dotyczących porównania skuteczności tych dwóch dawek BEN, istnieje niepewność odnośnie wpływu tych dawek na odpowiedź na leczenie;
- w badaniu GADOLIN zastosowano konserwatywną definicję reakcji związanej z wlewem (każde zdarzenie uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza, które wystąpiło w czasie 24 godzin od infuzji). Mogło to mieć wpływ na zawyżenie liczby raportowanych zdarzeń;

Ograniczenia jakości badań retrospektywnych przeprowadzonych w populacji pacjentów, u których przeprowadzono ASCT, włączonych do analizy dodatkowej wnioskodawcy przedstawione są w rozdziale 4. AKL.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- stopień zaawansowania choroby u pacjentów włączanych do badania GADOLIN był niższy (1-3a) niż stopień zaawansowania choroby u pacjentów, którzy w praktyce będą mogli zostać włączeni do programu lekowego. Terapia skojarzona lekiem Gazyvaro w połączeniu z bendamustyną ma bowiem stanowić II linię leczenia po niepowodzeniu terapii rytuksymabem, który zgodnie z treścią programu lekowego stosowany jest u pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) w 3. – 4. stopniu zaawansowania. Powyższe może wpływać na wyniki leczenia;

- pacjenci stosujący bendamustynę w monoterapii, po zakończeniu jej przyjmowania byli objęci jedynie obserwacją i nie przyjmowali żadnego leczenia do momentu wystąpienia progresji. Tym samym należy zauważyć, iż grupa ta mogła być leczona suboptymalnie;
- w badaniu GADOLIN punkty końcowe dotyczące skuteczności nie były oceniane osobno dla fazy indukcji i fazy podtrzymującej, co więcej obinutuzumab nie został w niej porównany do innych rekomendowanych w tej fazie leczenia terapii, co może wpływać na obserwowaną wyższą skuteczność terapii OBI+BEN→OBI, względem leczenia bendamustyną, po którym pacjenci podlegali jedynie obserwacji;
- w ramach uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki dla fazy podtrzymania jedynie dla ramienia OBI, stąd nie ma możliwości dokonania oceny porównawczej stosowania tej technologii względem obserwacji (OBS).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa interwencji względem wybranych komparatorów;*
- *odnaleziono 3 badania retrospektywne, obserwacyjne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo wykonania ASCT u chorych odpowiadających na chemioterapię. Z uwagi na brak homogeniczności tych badań z badaniem GADOLIN (odmienne okresy obserwacji, metodyka, definicje punktów końcowych) bezpośrednie zestawienie wyników z badań retrospektywnych i badania GADOLIN dla wspólnych punktów końcowych nie było możliwe, a wyniki z badań retrospektywnych przedstawiono jedynie poglądowo.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- przeprowadzona analiza kliniczna nie umożliwia oceny skuteczności terapii obinutuzumabem w monoterapii jako leczenia podtrzymującego, ze względu na brak badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie wnioskowanej technologii z chemioterapią zakończoną przeszczepem autologicznym. Niemniej ze względu na ograniczenia wiekowe dotyczące stosowania terapii ASCT, które wskazywane są w wytycznych, należy zauważyć, iż dla części pacjentów terapia ta nie jest dostępna;
- brak badań obserwacyjnych nie pozwala na ocenę skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w fazie indukcji oraz w monoterapii w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z bendamustyną, po stosowaniu której pacjenci poddani byli obserwacji. W analizie skuteczności wykorzystano wyniki pochodzące z randomizowanego badania GADOLIN.

Wyniki w tabelach, dla których uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W AWA w zakresie skuteczności wnioskowanego leku w razie możliwości przedstawiono wyniki dla populacji FL. W przypadku gdy było to możliwe przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej dla populacji FL odpornej na rytuksymab, w której brak odpowiedzi lub progresja nastąpiła podczas leczenia lub w okresie 6 mies. od podania ostatniej dawki schematu opartego na leku alkilującym (populacja zgodna z wnioskowaną).

Przeżycie całkowite (OS)

W podgrupie chorych z FL przyjmujących OBI+BEN, a następnie kontynuujących leczenie OBI w monoterapii nie osiągnięto mediany czasu przeżycia. W okresie 21 mies., który jest najbardziej zbliżony do okresu stosowania terapii inicjującej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Ryzyko zgonu

w grupie badanej w okresie około 24 miesiące było niższe o 38%, natomiast dla okresu obserwacji wynoszącego 31,8 mies. było niższe o 42% (wynik IS statystycznie) od ryzyka w grupie kontrolnej.

Tabela 24. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – OS – zmienne ciągle

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | HR (95% CI) | p |
|-------------|--------------------------|-----------------|-----|-----------------|-----|--------------------------|------------|
| | | Mediana (95%CI) | N | Mediana (95%CI) | N | | |
| EMA 2016 | ok. 21* | no (no; no) | 155 | no (39,8; no) | 166 | 0,71 (0,43; 1,19) | nie |
| | ok. 24** | no (no; no) | 164 | no (42,2; no) | 171 | 0,62 (0,39; 0,98) | nie^ |
| Cheson 2016 | 31,8*** | no (no; no) | | 53,9 (bd) | | 0,58 (0,39; 0,86) | tak |

no – nie osiągnięto; bd – brak danych

*dane dla daty odcięcia 21 kwietnia 2014 r.

**dane dla daty odcięcia 1 maja 2015 r.

***dane dla daty odcięcia 1 kwietnia 2016 r.

^ W analizie wnioskodawcy przyjęto istotność wyniku, wskazując jednocześnie, iż w publikacji NICE 2016 wartość HR (95% CI) wynosiła 0,62 (0,40; 0,98) i została uznana za istotną statystycznie. Analitycy Agencji wskazali jednak na brak istotności statystycznej powyższego wyniku (komentarz zamieszczono poniżej).

Komentarz analityka Agencji:

Odnosząc się do uwagi zamieszczonej w analizie wnioskodawcy (informacja zamieszczona pod **Tabela 24**), iż wynik HR dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące jest istotny statystycznie według NICE 2016,

Według protokołu badania końcowa analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 226 zgonów.

Częstość występowania zgonu

W badaniu stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z istotnym statystycznie niższą szansą zgonu w porównaniu ze stosowaniem bendamustyny dla dłuższych okresów obserwacji. W krótszym, 21. miesięcznym okresie obserwacji nie zaobserwowano IS różnic. Nie zarejestrowano również IS różnic dla zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych [redacted].

Tabela 25. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS częstość występowania zgonu w populacji FL – zmienne dichotomiczne

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | p^^ |
|---|--------------------------|-------------|------------|------------|------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zgony ogółem | | | | | | | | | |
| EMA 2016 | ok. 21* | 25 (16,1) | 155 | 36 (21,7) | 166 | 0,69 (0,39; 1,22) | -0,06 (-0,14; -0,03) | - | 0,206 |
| | ok. 24** | 30 (18,3) | 164 | 48 (28,1) | 171 | 0,57 (0,34; 0,96) | -0,10 (-0,19; -0,01) | 11 (6; 124)^^ | 0,035 ^ |
| Cheson 2016 | 31,8*** | 39 (23,8) | | 64 (37,4) | | 0,52 (0,32; 0,84) | -0,14 (-0,23; -0,04) | 8 (5; 26)^^ | 0,007 |
| Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych | | | | | | | | | |
| EMA 2016 | ok. 24** | 10 (6,1) | 164 | 11 (6,5) | 168 | 0,93 (0,38; 2,25) | -0,005 (-0,06; 0,05) | - | 0,866 |
| Zgony po progresji choroby | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

*dane dla daty odcięcia 21 kwietnia 2014 r.

**dane dla daty odcięcia 1 maja 2015 r.

***dane dla daty odcięcia 1 kwietnia 2016 r.

^istotność wyniku pozostaje dyskusyjna

^^obliczenia własne analityków Agencji

Czas przeżycia po progresji

Czas przeżycia po progresji analizowano w badaniu w populacji FL ogółem dla okresu 24 miesięcy. W okresie tym w populacji pacjentów przyjmujących OBI+BEN [redacted]

Tabela 26. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – czas przeżycia po progresji

| Publikacja | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | HR (95% CI) | P |
|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------|------------|
| | Mediana (95%CI) [mies.] | N | Mediana (95%CI) [mies.] | N | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

no – nie obliczono

Jakość życia

Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy jakości życia

W badaniu GADOLIN jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-Lym, wypełnianego przez pacjentów samodzielnie. Wyniki uzyskane w badaniu dla okresu obserwacji z datą odcięcia 21. września 2014 r. opisano w publikacji Cheson 2017. Szansa wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia w populacji badanej nie różniła się istotnie statystycznie od wyników uzyskiwanych u pacjentów w grupie kontrolnej.

Tabela 27. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – częstość występowania istotnej klinicznie poprawy jakości życia

| Punkt końcowy | Okres obserwacji | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | p [^] |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-----|-----------|-----|----------------------|-----------------------|----------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Poprawa wyniku o ≥ 3 pkt* | ok 5 mies. (5 cykl) | 47 (40,2) | 117 | 39 (33,9) | 115 | 1,31 (0,77; 2,23) | 0,06 (-0,06; 0,19) | 0,324 |
| | do 6 mies. po zak. fazy indukcji | 35 (44,9) | 78 | 23 (40,4) | 57 | 1,20 (0,60; 2,40) | 0,05 (-0,12; 0,21) | 0,6 |
| | do 12 mies. po zak. fazy indukcji | 29 (47,5) | 61 | 15 (46,9) | 32 | 1,03 (0,44; 2,42) | 0,01 (-0,21; 0,22) | 0,951 |
| Poprawa wyniku o ≥ 6 pkt** | ok 5 mies. (5 cykl) | 40 (33,9) | 118 | 28 (24,3) | 115 | 1,59 (0,90; 2,82) | 0,10 (-0,02; 0,21) | 0,11 |
| | do 6 mies. po zak. fazy indukcji | 32 (41,0) | 78 | 17 (29,3) | 58 | 1,68 (0,81; 3,46) | 0,12 (-0,04; 0,28) | 0,161 |
| | do 12 mies. po zak. fazy indukcji | 28 (45,9) | 61 | 10 (31,3) | 32 | 1,87 (0,76; 4,60) | 0,15 (-0,06; 0,35) | 0,175 |
| Poprawa wyniku o ≥ 7 pkt*** | ok 5 mies. (5 cykl) | 30 (25,4) | 118 | 29 (25,2) | 115 | 1,01 (0,56; 1,82) | 0,00 (-0,11; 0,11) | 0,971 |
| | do 6 mies. po zak. fazy indukcji | 32 (41,0) | 78 | 20 (34,5) | 58 | 1,32 (0,65; 2,67) | 0,07 (-0,10; 0,23) | 0,438 |
| | do 12 mies. po zak. fazy indukcji | 26 (42,6) | 61 | 10 (31,3) | 32 | 1,63 (0,66; 4,03) | 0,11 (-0,09; 0,32) | 0,287 |

*FACT-Lym LYMS – domena dotycząca chłoniaka

**FACT-Lym TOI

***FACT-Lym TOT-wyniki ogółem

[^]obliczenia własne analityków Agencji**Czas do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia**

Czas do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia oceniany według wyniku FACT-Lym TOI jest nieistotnie statystycznie dłuższy (2,2 mies.) w grupie przyjmującej terapię złożoną niż w grupie pacjentów stosujących monoterapię BEN.

Tabela 28. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – czas do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | HR (95% CI) | P |
|-------------|--------------------------|----------------------------|-----|----------------------------|-----|----------------------|-----|
| | | Mediana (95%CI) [mies.] | N | Mediana (95%CI) [mies.] | N | | |
| Cheson 2017 | ok. 21* | 7,8 (4,6; 14,4) | 155 | 5,6 (3,8; 8,9) | 166 | 0,83 (0,60; 1,13) | nie |

*data odcięcia 21.09.2014 r.

W publikacji Cheson 2017 wskazano również wyniki dotyczące częstości przeżycia wolnego od wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia, jednakże ze względu na brak inf. dotyczącej liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie nie ma możliwości określenia istotności różnic pomiędzy grupami (podano jedynie odsetki pacjentów).

PFS

PFS w badaniu zdefiniowano jako czas przeżycia chorego od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny. Wykazano IS niższe ryzyko progresji choroby w ramieniu interwencji badanej w porównaniu z komparatorem zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego, jak i w ocenie badacza.

Tabela 29. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – zmienne ciągłe – czas PFS

| Punkt końcowy | Publikacja | Populacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | HR (95% CI) | P |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------|-----|----------------------|-----|---|------------|
| | | | | Mediana (95%CI) | N | Mediana (95%CI) | N | | |
| Czas PFS w ocenie NKO [#] | Sehn 2016 | FL | ok. 21* | no (22,5; no) | 155 | 13,8 (11,4; 16,2) | 166 | 0,48 (0,34; 0,68) | tak |
| | EMA 2016 | | ok. 24** | 29,2 (20,5; no) | 164 | 13,8 (11,5; 15,8) | 171 | 0,47 (0,34; 0,64) | tak |
| | ChPL | Podwójna oporność na RYT [§] | ok. 21* | bd | 119 | bd | 133 | 0,51 (0,34; 0,74) | tak |
| | NICE 2016 [^] | | ok. 24** | bd | 129 | bd | 137 | 0,50 (0,36; 0,71) | tak |
| Czas PFS w ocenie badacza | EMA 2016 | FL | ok. 21* | 29,2 (17,5; no) | 155 | 13,7 (11,0; 15,5) | 166 | 0,48 (0,35; 0,67) | tak |
| | | | ok. 24 | 25,8 (17,5; no) | 164 | 13,6 (10,9; 14,8) | 171 | 0,47 (0,35; 0,64)^{##} | tak |
| | Cheson 2016 | | ok. 31,8 | 25,3 (bd) | 164 | 14,0 (bd) | 171 | 0,52 (0,39; 0,69) | tak |

NKO – niezależny komitet oceniający; no – nie osiągnięto; bd – brak danych

*dane dla daty odcięcia 21 kwietnia 2014 r.

**dane dla daty odcięcia 1 maja 2015 r.

[^]analitycy Agencji nie mieli możliwości weryfikacji przedstawionych danych, ze względu na fakt, iż w analizie NICE 2016 są one zaczerpnięte z pierwszorzędowego punktu końcowego

^{##}wyniki dla danych stratyfikowanych pod względem wcześniejszej terapii i rodzaju oporności na rytuksymab; wynik bez stratyfikacji HR(95% CI): 0,48 (0,35; 0,65)

[§]dane z analizy eksploracyjnej, dotyczące pacjentów, u których brak odpowiedzi lub progresja nastąpiła podczas leczenia lub w okresie 6 mies. od podania ostatniej dawki schematu opartego na leku a kilującym (populacja wnioskowana).

Częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu

Częstość występowania progresji choroby nawrotu lub zgonu w populacji FL oceniano dla około 21 mies. okresu obserwacji (data odcięcia 1 września 2014 r.). Oszacowana szansa przeżycia wolnego od progresji choroby była istotnie statystycznie wyższa w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną o ponad 50% zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego, jak i w ocenie badacza.

Tabela 30. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – zmienne dichotomiczne – częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu

| Punkt końcowy * | Publika cja | Populacja | Okres obs. w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | p |
|--|-------------|---------------------------------------|--------------------|--------------|-----|---------------|-----|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|------------------|
| | | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Częstość występowania progresji nawrotu lub zgonu w ocenie NKO | Sehn 2016 | FL | ok. 21 | 54 (34,8) | 155 | 90 (54,2) | 166 | 0,45 (0,29; 0,71) | -0,19 (-0,30; -0,09) | 6 (4; 12) | <0,001 |
| | ChPL 2016 | Podwójna oporność na RYT [§] | ok. 21 | 42 (35,3) | 119 | 73 (54,9) | 133 | 0,45 (0,27; 0,75) | -0,20 (-0,32; -0,08) | 5 (4; 13) | 0,002 |
| | NICE 2016 | | ok. 24 | 54 (41,9) | 129 | 89 (65,0) | 137 | 0,39 (0,24; 0,64) | -0,23 (-0,35; -0,11) | 5 (3; 10) | <0,001 |
| Częstość występowania progresji nawrotu lub zgonu w ocenie badacza | EMA 2016 | FL | ok. 21 | 62 (40,0) | 155 | 102 (61,4) | 166 | 0,42 (0,27; 0,65) | -0,21 (-0,32; -0,11) | 5 (4; 10) | <0,001 |
| | | | ok. 24 | 76 (46,3) | 164 | 118 (69,0) | 171 | 0,39 (0,25; 0,61) | -0,23 (-0,33; -0,12) | 5 (4,9) | <0,001 |

NKO – niezależny komitet oceniający

[^]analitycy Agencji nie mieli możliwości weryfikacji przedstawionych danych, ze względu na fakt, iż w analizie NICE 2016 są one zaczerpnięte

§dane z analizy eksploracyjnej, dotyczące pacjentów, u których brak odpowiedzi lub progresja nastąpiła podczas leczenia lub w okresie 6 mies. od podania ostatniej dawki schematu opartego na leku a kilującym.

Odpowiedź na leczenie

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnego komitetu

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chłoniakiem grudkowym ogółem. W zakresie tego parametru nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 31. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – częstość występowania odpowiedzi na leczenie

| Punkt końcowy | Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | p [^] |
|--|------------|--------------------------|--------------|-----|--------------|-----|--------------------|----------------------|----------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Odpowiedź na leczenie w czasie 12 mies. od rozpoczęcia leczenia | | | | | | | | | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (CR+PR) | EMA 2016 | ok. 21 | 122 (79,7)* | 153 | 124 (77,0)* | 161 | 1,17 (0,69; 2,01) | 0,03 (-0,06; 0,12) | 0,558 |
| | | ok. 24 | 125 (76,2)* | 164 | 135 (78,9)* | 171 | 0,85 (0,51; 1,43) | -0,03 (-0,12; 0,06) | 0,55 |
| Najlepsza odpowiedź na leczenie | | | | | | | | | |
| Odpowiedź całkowita | EMA 2016 | ok. 21 | 24 (15,7)* | 153 | 31 (19,3)* | 161 | 0,78 (0,43; 1,40) | -0,04 (-0,12; -0,05) | 0,406 |
| | | | | | | | | | |
| Odpowiedź częściowa | ChPL 2016 | ok. 21 | 98 (64,1) | 153 | 93 (57,8) | 161 | 1,30 (0,83; 2,05) | 0,06 (-0,04; 0,17) | 0,254 |
| Choroba stabilna | ChPL 2016 | ok. 21 | 13 (8,5) | 153 | 18 (11,2) | 161 | 0,74 (0,3,5; 1,56) | -0,03 (-0,09; 0,04) | 0,427 |
| Odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii stosowanej w ramach indukcji | | | | | | | | | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (CR+PR) | EMA 2016 | ok. 21 | 105 (70,5)** | 149 | 97 (62,6)** | 155 | 1,43 (0,88; 2,30) | 0,08 (-0,03; 0,18) | 0,146 |
| | EMA 2016 | ok. 24 | 111 (67,7)** | 164 | 111 (65,3)** | 170 | 1,11 (0,71; 1,75) | 0,02 (-0,08; 0,13) | 0,644 |

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa

*chorzy, u których wykonano co najmniej jedną ocenę po rozpoczęciu badania, lub którzy wycofali zgodę na udział w badaniu przed pierwszą oceną odpowiedzi

**chorzy, u których wykonano co najmniej jedną ocenę po zakończeniu leczenia w ramach indukcji, lub którzy wycofali zgodę na udział w badaniu przed pierwszą oceną odpowiedzi

[^]obliczenia własne analityków Agencji

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W analizie oceniano również czas trwania odpowiedzi na leczenie. W grupie badanej nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, natomiast w grupie pacjentów stosujących bendamustynę w monoterapii, po której pacjenci podlegali obserwacji, mediana ta wyniosła 11,9 mies. dla 21 mies. obserwacji i 11,6 mies. dla okresu obserwacji dłuższego o 3 mies. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w badaniu było IS wyższe w grupie badanej w porównaniu z komparatorem.

Tabela 32. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – czas trwania odpowiedzi na leczenie

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | HR (95% CI) | p |
|------------|--------------------------|-------------------------|-----|-------------------------|-----|------------------------------------|------------|
| | | Mediana (95%CI) [mies.] | N | Mediana (95%CI) [mies.] | N | | |
| EMA 2016 | ok. 21 | no (25,4; no) | 122 | 11,9 (8,8; 13,6) | 127 | 0,36 (0,24; 0,54) | tak |
| | ok. 24 | no (22,8; no) | 126 | 11,6 (8,8; 13,6) | 137 | 0,39 (0,27; 0,55) | tak |

no – nie osiągnięto

DFS – czas przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z CR

Czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) zdefiniowano w badaniu jako czas od wystąpienia pierwszej całkowitej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia u chorego progresji choroby lub zgonu.

W grupie badanej nie osiągnięto mediany czasu DFS, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła ona 13 mies. bez względu na datę odcięcia danych. Wartość parametru HR wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu u chorych, u których wystąpiła całkowita odpowiedź w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 33. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – czas przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z CR

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | HR (95% CI) | p |
|------------|--------------------------|-------------------------|----|-------------------------|----|------------------------------------|------------|
| | | Mediana (95%CI) [mies.] | N | Mediana (95%CI) [mies.] | N | | |
| EMA 2016 | ok. 21 | no (no; no) | 32 | 13,0 (6,9; no) | 31 | 0,10 (0,02; 0,44) | tak |
| | ok. 24 | no (no; no) | 35 | 13,0 (8,2; no) | 33 | 0,14 (0,04; 0,48) | tak |

no – nie osiągnięto

Szansa wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu u pacjentów z grupy badanej była 15% niższa niż w grupie kontrolnej. Liczba pacjentów, których należy poddać terapii w celu uniknięcia nawrotu choroby lub zgonu u pacjentów z CR (odpowiedź całkowita) wynosi 3 osoby.

Tabela 34. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – częstość występowania nawrotu choroby lub zgonu u chorych z CR (odpowiedź całkowita)

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | p [^] |
|------------|--------------------------|-------------|----|-----------|----|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| EMA 2016 | ok. 21 | 2 (6,3) | 32 | 15 (48,4) | 31 | 0,07 (0,01; 0,35) | -0,42 (-0,62; -0,23) | 3 (2; 5) | 0,001 |
| | ok. 24 | 3 (8,6) | 35 | 16 (48,5) | 33 | 0,10 (0,03; 0,39) | -0,40 (-0,59; -0,21) | 3 (2; 5) | <0,001 |

[^]obliczenia własne analityków Agencji**EFS – czas przeżycia wolnego od zdarzeń chorobowych**

W grupie badanej ryzyko wystąpienia progresji, nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej było istotnie statystycznie niższe niż w populacji przyjmującej bendamustynę w monoterapii.

Tabela 35. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL – czas przeżycia bez zdarzeń chorobowych

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | HR (95% CI) | p |
|------------|--------------------------|-------------------------|-----|-------------------------|-----|------------------------------------|--------------------|
| | | Mediana (95%CI) [mies.] | N | Mediana (95%CI) [mies.] | N | | |
| EMA 2016 | ok. 21 | 28,3 (13,6; no) | 155 | 11,8 (10,8; 14,9) | 166 | 0,52 (0,38; 0,71) | <0,0001 |
| | ok. 24 | 25,3 (13,4; 35,0) | 164 | 11,7 (10,8; 14,1) | 171 | 0,52 (0,39; 0,69) | <0,0001* |

no – nie osiągnięto

*w analizie NICE 2016 zaznaczono, iż wynik powyższego parametru jest identyczny dla analizy ze stratyfikacją, jak i bez niej

Szansa wystąpienia progresji, nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej była istotnie statystycznie niższa w grupie stosującej OBI+BEN niż w grupie stosującej BEN w monoterapii o 59% dla 21. miesięcznego okresu obserwacji i o 62% niższa dla 24. miesięcznego okresu obserwacji.

Tabela 36. Analiza skuteczności OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS w populacji FL częstość występowania zdarzeń chorobowych

| Publikacja | Okres obserwacji w mies. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | OR (95% CI) [%] | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | p [^] |
|------------|--------------------------|-------------|-----|------------|-----|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|------------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| EMA 2016 | ok. 21 | 64 (41,3) | 155 | 105 (63,3) | 166 | 0,41 (0,26; 0,64) | -0,22 (-0,33; -0,11) | 5 (4; 10) | <0,001 |
| | ok. 24 | 81 (49,4) | 164 | 123 (71,9) | 171 | 0,38 (0,24; 0,60) | -0,23 (-0,33; -0,12) | 5 (4; 9) | <0,001 |

[^]obliczenia własne analityków Agencji

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 3.10. AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące konieczności rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego u chorych z FL dla okresu obserwacji wynoszącego 31,8 mies. Prawdopodobieństwo konieczności rozpoczęcia nowej terapii było IS niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (HR (95% CI): 0,57 (0,43; 0,75)).

Faza podtrzymująca

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii w fazie podtrzymującej. Wszystkie wyniki przedstawione dla tej fazy dotyczą populacji z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi (iNHL), stosującej OBI. W fazie podtrzymującej badania (okres obserwacji 24 mies.) odnotowano 1 zgon z powodu zdarzenia niepożądanego na 154 pacjentów biorących udział w kontynuacji badania.

Szczegółowe dane znajdują się w rozdziale 3.12 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania leku Gazyvaro w terapii skojarzonej z bendamustyną, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego względem bezpieczeństwa monoterapii bendamustyną, po której pacjenci poddani są obserwacji zostało wykonane na podstawie badania GADOLIN. W AKL wnioskodawcy częstość działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych u chorych podano dla grupy pacjentów z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi, a więc populacji szerszej niż wnioskowana. Gdy było to możliwe przedstawiono również wyniki dla populacji z chłoniakiem grudkowym.

W poniższych zestawieniach przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych 4. – 5. stopnia, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi ogółem w którejkolwiek z analizowanych grup dla najpóźniejszej, dostępnej daty odcięcia, częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz częstość zdarzeń niepożądanych z określeniem ich wpływu na kontynuację terapii dla najpóźniejszej, dostępnej daty odcięcia.

Szczegółowe dane znajdują się w rozdziale 3.11 AKL wnioskodawcy.

Tabela 37. Analiza bezpieczeństwa OBI+BEN→OBI vs BEN→OBS

| Publikacja | Stopień | Okres obserwacji w mies. | Pop. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | P [^] | |
|---|---------|--------------------------|-----------|-------------|------------|---------|------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| | | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Działania niepożądane ogółem | | | | | | | | | | | |
| Sehn 2016 | 4. | ok. 21 | Ogółem | iNHL | 55 (28,4) | 194 | 37 (18,7) | 198 | 1,72 (1,07; 2,77) | 0,10 (0,01; 0,18) | 0,025 |
| | | | Indukcja | | 45 (23,2) | | 33 (16,7) | | 1,51 (0,92; 2,49) | 0,07 (-0,01; 0,14) | 0,107 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem | | | | | | | | | | | |
| Sehn 2016 | 4. | ok. 21 | Ogółem | iNHL | 44 (22,7) | 194 | 31 (15,7) | 198 | 1,58 (0,95; 2,63) | 0,07 (-0,01; 0,15=) | 0,079 |
| | | | Indukcja | | 37 (19,1) | | 30 (15,2) | | 1,32 (0,78; 2,24) | 0,04 (-0,04; 0,11) | 0,303 |
| Neutropenia | | | | | | | | | | | |
| Sehn 2016 | 4. | ok. 21 | Ogółem | iNHL | 34 (17,5) | 194 | 24 (12,1) | 198 | 1,54 (0,88; 2,71) | 0,05 (-0,02; 0,12) | 0,134 |
| | | | Indukcja | | 27 (13,9) | | 24 (12,1) | | 1,17 (0,65; 2,11) | 0,02 (-0,05; 0,08) | 0,597 |
| Zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | | | | | |
| Sehn 2016 | Ogółem | ok. 24 | Ogółem | iNHL | 200 (98,0) | 204 | 201 (98,0) | 205 | 1,00 (0,25; 4,03) | -0,0001 (-0,03; 0,03) | 0,994 |
| | | | Indukcja | | 199 (97,5) | 204 | 200 (97,6) | 205 | 0,99 (0,28; 3,49) | -0,0001 (-0,03; 0,03) | 0,994 |
| | | | Follow-up | | 56 (34,1) | 164 | 101 (53,4) | 189 | 0,45 (0,29; 0,70) | -0,19 (-0,29; -0,09) | <0,001 |
| EMA 2016 | | | Ogółem | FL | 162 (98,8) | 164 | 166 (98,8) | 168 | 0,98 (0,14; 7,01) | -0,0003 (-0,02; 0,02) | 0,981 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia | | | | | | | | | | | |
| EMA 2016 | Ogółem | ok. 24 | Ogółem | iNHL | 39 (19,1) | 204 | 36 (16,6) | 205 | 1,11 (0,67; 1,83) [^] | 0,03 (-0,05; 0,10) | 0,684 |
| | | | Indukcja | | 29 (14,2) | | 36 (16,6) | | 0,78 [^] (0,46; 1,33) | -0,02 (-0,09; 0,05) | 0,356 |
| | | | Ogółem | FL | 29 (17,7) | 164 | 30 (17,9) | 168 | 0,99 (0,56; 1,73) | -0,002 (-0,08; 0,08) | 0,967 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia stosowania chemioterapii | | | | | | | | | | | |
| Sehn 2016 | Ogółem | ok. 21 | Ogółem | iNHL | 23 (11,9) | 194 | 31 (15,7) | 198 | 0,72 (0,41; 1,29) | -0,04 (-0,11; 0,03) | 0,276 |
| | | | Indukcja | | | | | | | | |

| Publikacja | Stopień | Okres obserwacji w mies. | Pop. | OBI+BEN→OBI | | BEN→OBS | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | P [^] | |
|---|---------|--------------------------|----------|-------------|-----------|---------|-----------|-------------|----------------------|------------------------|-------|
| | | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki dowolnego leku badanego (z wyjątkiem przerwania podawania) | | | | | | | | | | | |
| EMA 2016 | Ogółem | ok. 24 | Ogółem | iNHL | 99 (48,5) | 204 | 86 (42,0) | 205 | 1,30 (0,88; 1,93) | 0,07 (-0,03; 0,16) | 0,182 |
| | | | Indukcja | | 86 (42,2) | 204 | 86 (42,0) | 205 | 1,01 (0,68; 1,49) | 0,00 (-0,09; 0,10) | 0,966 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki chemioterapii (z wyjątkiem przerwania podawania) | | | | | | | | | | | |
| Sehn 2016 | Ogółem | ok. 21 | Ogółem | iNHL | 72 (37,1) | 194 | 82 (41,4) | 198 | 0,83 (0,56; 1,25) | -0,04 (-0,14; 0,05) | 0,384 |
| | | | Indukcja | | | | | | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | | | |
| Cheson 2016 | Nd | 31,8 | Ogółem | iNHL | 89 (43,6) | 204 | 75 (36,9) | 203* | 1,32 (0,89; 1,96) | 0,07 (-0,03; 0,16) | 0,17 |
| EMA 2016 | Nd | ok. 24 | | FL | 64 (39,0) | 164 | 58 (34,5) | 168 | 1,21 (0,78; 1,90) | 0,05 (-0,06; 0,15) | 0,395 |

iNHL – indolentny chłoniak nieziańniczy

*analizowano wszystkich chorych, którzy otrzymali 1 dawkę leku, z wyjątkiem 2, którzy w czasie terapii podtrzymującej przeszli do grupy badanej

[^]obliczenia własne analityków Agencji

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu leczniczego Gazyvaro otrzymano dla działań niepożądanych ogółem. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic dla porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w fazie indukacji i ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Istotne statystyczne wyniki na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem otrzymano natomiast dla fazy follow-up. Dodatkowo zauważyć należy, iż ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej, jednak wynik nie uzyskał IS.

W zakresie działań niepożądanych istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji uzyskano w przypadku występowania małopłytkowości 3. stopnia.

Działania niepożądane, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść interwencji ocenianej uzyskano dla punktu końcowego dotyczącego zaburzeń układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia ogółem 3. stopnia nasilenia – prawie 8 x większa szansa (OR (95% CI): 7,70 (1,32; 44,87)).

Faza podtrzymująca

Częstość występowania działań niepożądanych dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 21 mies. wyniosła: dla działań o 3. stopniu nasilenia 13/143 (9,1%), natomiast o 4. stopniu nasilenia 8/143 (5,6%). Ciężkie zdarzenia w 24. mies. okresie obserwacji wystąpiły łącznie u 20 pacjentów na 154 ocenianych i dotyczyły najczęściej zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły natomiast u 118 pacjentów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Gazyvaro, spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Gazyvaro zgodnie z ChPL są reakcje związane z wlewem, do których dochodzi przede wszystkim podczas pierwszych wlewów produktu. W ChPL jako bardzo częste działania niepożądane leku Gazyvaro wymieniono również: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, kaszel, biegunkę i zaparcia, ból stawów, gorączkę, astenię. Do częstych działań niepożądanych leku Gazyvaro należą natomiast: zakażenia układu moczowego, zapalenie jamy nosowej i gardła, opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, zakażenie płuc, grypa, rak kolczystokomórkowy skóry, leukopenia, ból węzłów chłonnych, zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, depresja, przekrwienie oka, migotanie przedsionków, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, niedrożność nosa i katar, niestrawność, zapalenie jelita grubego, guzki krwawnicze, łysienie, świąd, nocne poty, wyprysk, bóle pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, ból kończyn, ból kości, bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, ból w klatce piersiowej, zmniejszona liczba białych krwinek, krwinek białych obojętnochłonnych i zmniejszenie masy ciała.

Ze względu na fakt, iż nie badano bezpieczeństwa podawania szczepionek wirusowych po leczeniu lekiem Gazyvaro, szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii wnioskowanym lekiem oraz u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

EMA-ADRReports (dane do lipca 2017 r.)

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych leczonych obinutuzumabem były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (257), zaburzenia krwi i układu chłonnego (250), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (214), badania diagnostyczne (201), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (150) i zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (130).

WHO UMC

Do najczęściej zgłaszanych do bazy WHO UMC zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (351), zaburzenia krwi i układu chłonnego (295), badania diagnostyczne (226), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (209), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (206) i zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (158), zaburzenia układu pokarmowego (156).

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna wnioskodawcy została oparta na jednym badaniu RCT – GADOLIN. W badaniu tym populacja badana jest szersza niż wskazana we wniosku refundacyjnym i obejmuje pacjentów z indolentnymi chłoniakami niezziarniczymi. Niemniej populacja pacjentów z chłoniakiem grudkowym stanowi ok. 80% badanej populacji. W analizowanym badaniu terapię prowadzoną obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną, po której pacjenci kontynuują leczenie obinutuzumabem porównano do terapii bendamustyną w monoterapii, po której pacjenci objęci są jedynie obserwacją. Badanie nie pozwala na ocenę skuteczności terapii osobno w fazie indukcji i podtrzymania leczenia. Nie ma możliwości porównania wnioskowanej technologii stosowanej w okresie leczenia podtrzymującego z aktywnym komparatorem. Do ograniczeń analizy klinicznej należy m.in. fakt, iż badanie GADOLIN jest badaniem otwartym, w którym część wyników była oceniana przez badaczy, którzy nie zostali poddani zaślepieniu. W zakresie analizy bezpieczeństwa niepewność może wynikać z faktu, iż pacjenci w ramieniu terapii skojarzonej stosowali niższą dawkę bendamustyny, co nie pozwala na obiektywną ocenę bezpieczeństwa samej terapii dodanej lekiem Gazyvaro. W analizie nie dokonano również oceny skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych.

Wnioskodawca włączył do analizy 1 przegląd systematyczny HSO LBI-HTA 2016 wykonany przez austriacki Instytut Oceny Technologii Medycznych. We wnioskach płynących z przeglądu wskazano, iż leczenie chorych terapią skojarzoną obinutuzumab + bendamustyna jest kosztowne, jednakże wpływa na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Dane dotyczące OS nie są jeszcze dojrzałe, co wraz z brakiem istotnych statystycznie różnic w wartościach odpowiedzi całkowitej wskazuje na potrzebę uzyskania danych z długoterminowych obserwacji. Ponadto długoterminowy profil bezpieczeństwa

oraz długofalowe dane w zakresie jakości życia są niezbędne w celu wykluczenia ryzyka wystąpienia późnych działań niepożądanych.

Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do pacjentów leczonych bendamustyną w okresie ok. 31 mies. Nie zaobserwowano IS różnic dla wcześniejszych dat odcięcia danych. Analiza danych dychotomicznych wykazała natomiast prawie 50% mniejszą szansę zgonu w populacji badanej względem grupy kontrolnej. W badaniu nie zaobserwowano IS różnic w zakresie wpływu terapii na jakość życia pacjentów. Istotne statystycznie wyniki przemawiające za wyższą skutecznością wnioskowanego leku uzyskano dla pierwszorzędnego punktu końcowego PFS.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano istotną statystycznie wyższą szansę wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie pacjentów stosujących Gazyvaro oraz istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie follow-up. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pacjentów stosujących obinutuzumab, jednak wynik nie uzyskał IS. W zakresie poszczególnych działań niepożądanych istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji uzyskano w przypadku występowania małopłytkowości 3. stopnia, natomiast pacjenci stosujący Gazyvaro charakteryzowali się IS, prawie 8-krotnie wyższą szansą wystąpienia zaburzeń układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia ogółem 3. stopnia nasilenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności refundacji leku Gazyvaro (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

Interwencje:

- Gazyvaro (OBI, obinutuzumab) + bendamustyna (BEN),
- Bendamustyna (BEN) w monoterapii.

Perspektywa

- NFZ
- Wspólna (NFZ + pacjent)

Technika analityczna

- Analiza kosztów-efektywności (CEA)
- Analiza koszty-użyteczność (CUA)
- Analiza kosztów i konsekwencji (CCA)

Horyzont czasowy

- 25-letni

Horyzont 25-letni jest w analizie tożsamy z horyzontem dożywoźnym ze względu na fakt, iż okres ten w obu ramionach analizy przeżywa poniżej 7% pacjentów.

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel i dostosowanego do warunków polskich. Przyjęto miesięczną długość cyklu, a jednocześnie zastosowano korektę połowy cyklu. Wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 300 cyklom.

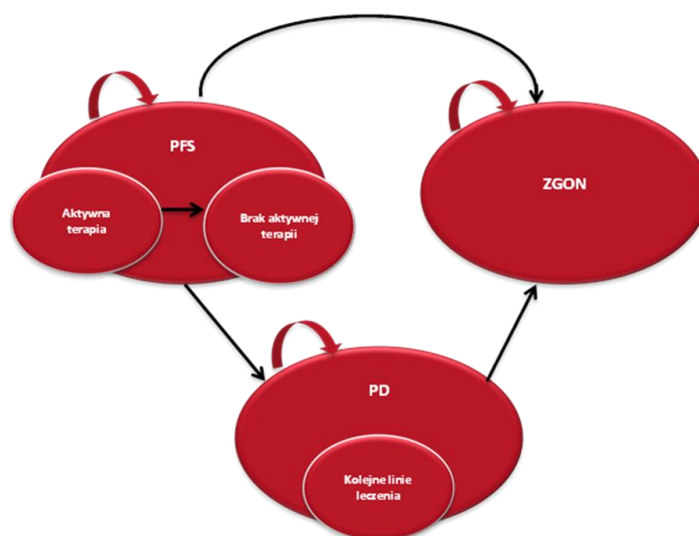
Uwzględniono 3 stany:

- PFS (*ang. progression free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby) – stan obejmuje zarówno aktywną terapię, jak również brak aktywnej terapii. Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS określono na podstawie czasu wolnego od progresji choroby uzyskanego w badaniu GADOLIN. Chorzy pozostają w stanie aktywnego leczenia tak długo, jak otrzymują leki, zaś w stanie brak aktywnego leczenia, gdy leczenie zostanie przerwane z jakiegokolwiek przyczyny. Rzeczywisty czas leczenia oszacowano przy wykorzystaniu TTOT (*ang. time to off treatment* – czas do zakończenia leczenia) jako okres pomiędzy rozpoczęciem pierwszego podania oraz ostatnim podaniem któregośkolwiek z leków,
- PD (*ang. progression disease* – progresja choroby) – liczba pacjentów znajdujących się w tym stanie została obliczona jako różnica liczby pacjentów opuszczających stan PFS a przechodzących do stanu ZGON. W stanie PD występuje terminalna faza choroby nowotworowej – TD (*ang. terminal disease*), czyli okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Przeciętny czas

trwania TD podany w ankiecie przez ekspertów wynosi 6,83 miesięcy (ze względu na miesięczne cykle przyjęto 7 mies.) W stanie PD uwzględniono kolejne linie leczenia.

- ZGON – prawdopodobieństwo przejścia do tego stanu określone jest wzorem: $1 - OS$.

Rysunek 2. Struktura modelu



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Parametry w zakresie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Gazyvaro przyjęto na podstawie badania klinicznego GADOLIN. Ze względu na fakt, że nie osiągnięto mediany OS w ramieniu OBI+BEN, modelowanie krzywej OS w tym ramieniu zostało oparte na kształcie dojrzałej krzywej OS w ramieniu BEN przy uwzględnieniu współczynnika $HR=0,58$. Podejście takie wnioskodawca uznał za konserwatywne. Do istniejących danych Kaplana-Meiera w celu ekstrapolacji danych poza okres obserwacji dopasowywano rozkłady: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, log-normalny oraz Gompertza.

Uwzględnione koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty podania leku,
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszty leków,
- koszty leczenia wspomagającego i opieki terminalnej,
- koszty kolejnej linii leczenia.

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca nie uwzględnił kosztu leczenia działań niepożądanych, tłumacząc ten fakt porównywalnym profilem bezpieczeństwa. Nie uwzględniono kosztu kwalifikacji chorego do Programu Lekowego, gdyż zdaniem wnioskodawcy brakuje odpowiedniego świadczenia. Szczegóły dotyczące danych wejściowych do modelu wraz ze źródłem danych przedstawiono w Tabeli 38.

Koszty leków

Leki w analizie podawane są według przedstawionych poniżej schematów.

Terapia OBI+BEN:

- Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną):
 - cykl 1. – 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia,
 - cykle 2.– 6. – 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia,
 - bendamustyna – dożylnie w 1. i 2. dniu 28-dniowych cykli w dawce dobowej 90 mg/m².
- Leczenie podtrzymujące (u chorych, u których wystąpi reakcja na leczenie indukcyjne lub u których choroba jest stabilna): 1000 mg produktu Gazyvaro, raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

BEN w monoterapii: bendamustyna w monoterapii podawana jest w dawce 120 mg/m² w 1 i 2 dniu cykli. Terapia ta trwa 6 miesięcy.

Koszty podania leków

Jednorazowy koszt podania OBI w skojarzeniu z BEN wyceniono na podstawie informatora o umowach NFZ w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu. Koszt BEN w monoterapii przyjęto jako koszt ponoszony w ramach hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych.

Koszty monitorowania terapii

W trakcie aktywnej terapii i chemioterapii koszt monitorowania w ramach wnioskowanego PL jest w AE wnioskodawcy taki sam jak koszt w istniejącym programie leczenia chłoniaków złośliwych. W ramieniu komparatora wnioskodawca przyjął koszt oceny skuteczności chemioterapii, która będzie dokonywana co miesiąc. Koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS po aktywnej terapii oszacowano biorąc pod uwagę takie same świadczenia jak realizowane w ramach monitorowania pacjentów w Programie Lekowym: leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83). Kwota ta jest równa sumie kosztów miesięcznych realizacji świadczeń: W15, W12, średniego kosztu TK oraz średniego kosztu MR. Wnioskodawca przyjął, że badania morfologiczne, badania określające stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, aktywności amiotransferazy, fosfatazy alkaicznej i bilirubiny będą odbywać się raz na 3 miesiące, zaś badania EKG, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny raz na 4 miesiące. Koszt monitorowania w stanie PD w analizie wnioskodawcy jest równy kosztowi oceny skuteczności chemioterapii.

Koszty leczenia wspomagającego

Miesięczny koszt leczenia wspomagającego z perspektywy NFZ oszacowano, biorąc pod uwagę udział w rynku technologii medycznych. Na koszty leczenia wspomagającego składają się koszty leków wymienianych przez ekspertów w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę: opioidów (morfina doustna i pozajelitowa, fentanyl przezskórny i przezśluzówkowy, metadon doustny, oksykodon doustny, buprenorfina doustna i przezskórna), leku Endoxan (cyklofosfamidum), leków zawierających Methylprednisolonum, transfuzji masy erytrocytarnej, leków: Leukeran, Encorton oraz Gemcytabina.

Koszty opieki terminalnej

W ramach kosztów opieki terminalnej uwzględniono: leczenie żywieniowe, radioterapię paliatywną, leczenie przeciwbólowe, opiekę psychologa, rehabilitację. Ponadto w kosztach wzięto pod uwagę koszty związane z miejscem pobytu chorego w terminalnej fazie choroby, uwzględniając pobyt: w domu pod opieką hospicjum domowego, w hospicjum stacjonarnym, na oddziale szpitalnym. Odsetki pacjentów otrzymujących dane świadczenia, a także przebywających w danych ośrodkach oraz czas trwania opieki terminalnej oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych.

Koszty kolejnej linii leczenia

W kosztach kolejnych linii leczenia uwzględniono schematy chemioterapii wymienione przez ekspertów w ramach ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę. W kolejnej linii leczenia stosowane są: bendamustyna, chlorambucyl, GDP, DHAP, ESHAP, CHOP, autoSCT, alloSCT, fludarabina, BSC, badania kliniczne, O-IVAC, CODOX.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej to wartości najczęściej podawane w publikacjach odnalezionych przez wnioskodawcę w ramach przeglądu systematycznego. Ze względu na brak rozróżnienia stanu PFS na aktywne leczenie i jego brak, wnioskodawca przyjął w obu przypadkach takie same wartości. W modelu wnioskodawcy uwzględniono obniżenie jakości życia związanej z wiekiem chorych. Jakość życia jest obniżana wraz ze wzrostem wieku chorych za pomocą współczynnika korygującego na podstawie publikacji Ara 2010.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA.

Tabela 38. Dane wejściowe do modelu

| Parametr | Wartość | Źródło |
|--|---------------|---|
| CZN leku Gazyvaro | | Dane dostarczone przez Zamawiającego |
| RSS | | |
| CHB/ Koszt NFZ w wariantcie bez RSS | | |
| CHB/ koszt NFZ w wariantcie z RSS | | |
| Bendamustyna - koszt 1000 mg | 552,80 PLN | Komunikaty DGL (wielkości refundacji różnych prezentacji bendamustyny za okres styczeń – listopad 2016) |
| Bendamustyna w jednorazowej dawce w skojarzeniu z obinutuzumabem (90 mg/m ²) - CHB/ koszt NFZ w wariantcie bez/z RSS | 957,05 PLN | Obliczono w AE wnioskodawcy na podstawie danych NFZ |
| Bendamustyna- koszt w monoterapii | 1 276,07 PLN | |
| OBI+BEN: hospitalizacja związana z wykonaniem programu – 9 pkt. | 468,00 PLN | Zał. nr 1k do 66/2016/DGL |
| BEN: hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie – 10 pkt. | 520,00 PLN | Zał. nr 1e do 68/2016/DGL |
| OBI+BEN: Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych (koszt roczny) – 62,4 pkt.) | 3 244,80 PLN | Zał. nr 1l do 66/2016/DGL |
| BEN: Ocena skuteczności chemioterapii (koszt roczny) – 60 pkt. | 3 120,00 | Zał. nr 1j do 68/2016/DGL |
| Koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS po aktywnej terapii | 181,36 PLN | Zarządzenie 62/2016/DSOZ |
| Miesięczny koszt leczenia wspomagającego w perspektywie NFZ | 277,09 PLN | Zarządzenie 68/2016/DGL |
| Ocena skuteczności chemioterapii – koszt miesięczny – 5 pkt. | 260,00 PLN | Zał. nr 1j do 68/2016/DGL |
| Miesięczny koszt opieki terminalnej w perspektywie NFZ | 9 083,72 PLN | Zarządzenie 116/2016/DSOZ, 71/2016/DSOZ |
| Miesięczny koszt opieki terminalnej związany z miejscem pobytu chorego | 7 840,31 PLN | |
| Koszty kolejnej linii leczenia w ramieniu OBI+BEN w perspektywie NFZ | 25 074,33 PLN | Zarządzenie 68/2016/DG, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 36/2004, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. |
| Koszty kolejnej linii leczenia w ramieniu BEN w perspektywie NFZ | 18 998,20 PLN | |
| Wartości użyteczności w stanie PFS | 0,805 | Wild 2006 |

| Parametr | Wartość | Źródło |
|----------------------------------|---------|-----------|
| Wartość użyteczności w stanie PD | 0,618 | Wild 2006 |

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej

| Wariant | Perspektywa NFZ | |
|----------------------------|---------------------------|-----|
| | OBI+BEN bez RSS/ z RSS | BEN |
| Parametr | | |
| Koszt leczenia [zł] | | |
| Koszt inkrementalny [zł] | | |
| Efekt [QALY] | | |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | |
| ICUR [zł/QALY] | 124 317/ 105 184 | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OBI+BEN w miejsce BEN jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania OBI+BEN vs BEN wyniósł z perspektywy płatnika publicznego ok. 124 tys. PLN za QALY bez RSS oraz ok. 105 tys. PLN za QALY w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Odstąpiono w niniejszej analizie od przedstawienia kosztów z perspektywy wspólnej, gdyż różnią się jedynie nieznacznie od kosztów z perspektywy NFZ.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS oraz 15 907,54 PLN bez RSS. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza jednokierunkowa wykazała, że do największego wzrostu wartości ICUR przy przyjęciu scenariusza z RSS dochodzi w przypadku: zmiany długości leczenia (teoretyczny czas leczenia z krzywej PFS) – wzrost o 18,60%. Największy spadek wartości ICUR odnotowuje się dla zmiany stóp dyskonta na 0% dla wyników zdrowotnych i kosztów – spadek o 22,98%.

Tabela 40. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | ICUR (PLN/QALY) | Zmiana ICUR względem wyniku z analizy podstawowej |
|-------------------------------|---|--|-----------------|---|
| Wartość z analizy podstawowej | n/d | n/d | 105 184 | n/d |

¹ 130 002 PLN

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna) | ICUR (PLN/QALY) | Zmiana ICUR względem wyniku z analizy podstawowej |
|--|---|---|-----------------|---|
| Stopa dyskonta | 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych | | 81 010 | -22,98% |
| Średni wiek | 61,90 | 60,21 | 105 073 | -0,11% |
| Waga | 81,09 | 72,51 | 104 904 | -0,27% |
| Wzrost | 169,66 | 169,89 | 105 184 | 0,00% |
| Horyzont czasowy | 25,00 | 20,00 | 111 788 | 6,28% |
| Horyzont czasowy | 25,00 | 30,00 | 102 284 | -2,76% |
| Modelowanie krzywej PFS w ramieniu interwencji | Log-normalna | Wykładnicza | 119 349 | 13,47% |
| Modelowanie krzywej PFS w ramieniu interwencji | | Log-logistyczna | 104 255 | -0,88% |
| Modelowanie krzywej PFS w ramieniu interwencji | | Weibulla | 116 005 | 10,29% |
| Modelowanie krzywej PFS w ramieniu interwencji | | Gompertza | 119 349 | 13,47% |
| Modelowanie krzywej PFS w ramieniu komparatora | Log-logistyczna | Wykładnicza | 108 000 | 2,68% |
| Modelowanie krzywej PFS w ramieniu komparatora | | Log-normalna | 104 006 | -1,12% |
| Modelowanie krzywej PFS w ramieniu komparatora | | Weibulla | 101 485 | -3,52% |
| Modelowanie krzywej PFS w ramieniu komparatora | | Gompertza | 100 559 | -4,40% |
| Jakość życia | Wild 2006 | GADOLIN EQ-5D | 103 475 | -1,63% |
| Jakość życia | | Bec 2015 | 118 957 | 13,09% |
| Uwzględnienie obniżenia jakości życia związanej z działaniami niepożądanymi | Nie | Tak | 104 989 | -0,19% |
| Modelowanie krzywej OS | Weibulla | Wykładnicza | 99 798 | -5,12% |
| Modelowanie krzywej OS | | Log-normalna | 92 534 | -12,03% |
| Modelowanie krzywej OS | | Log-logistyczna | 92 600 | -11,96% |
| Modelowanie krzywej OS | | Gompertza | 114 578 | 8,93% |
| Długość leczenia | Rzeczywisty czas leczenia Z TOT | Teoretyczny czas leczenia z PFS (30 mies. dla OBI+BEN, 6 mies. dla BEN) | 124 744 | 18,60% |
| Dawkowanie | Rzeczywista dawka | Planowana dawka | 104 878 | -0,29% |
| Dawkowanie | | Indywidualnie dobierana dawka | 105 081 | -0,10% |
| Ocena skuteczności chemioterapii (koszt roczny) | 3 120,00 | 1 040,00 | 105 441 | 0,24% |
| Koszt podania leku w PL (PLN) | 468,00 | 104,00 | 100 476 | -4,48% |
| Koszt podania chemioterapii (PLN) | 520,00 | 156,00 | 106 998 | 1,72% |
| Terminalny stan choroby | Tak | Nie | 112 438 | 6,90% |
| Czas (miesiące) leczenia terminalnego | 6,83 | 4,00 | 108 161 | 2,83% |
| Czas (miesiące) leczenia terminalnego | | 12,00 | 100 646 | -4,31% |
| Koszt bendamusty za 100 mg obliczony na podstawie Obwieszczenia (PLN) | 552,80 | 544,32 | 105 211 | 0,03% |
| Koszt bendamusty za 100 mg obliczony w oparciu o ceny leków generycznych z komunikatów NFZ (PLN) | | 502,53 | 105 346 | 0,15% |
| Koszt leczenia działań niepożądanych | Nie | Tak | 105 163 | -0,02% |

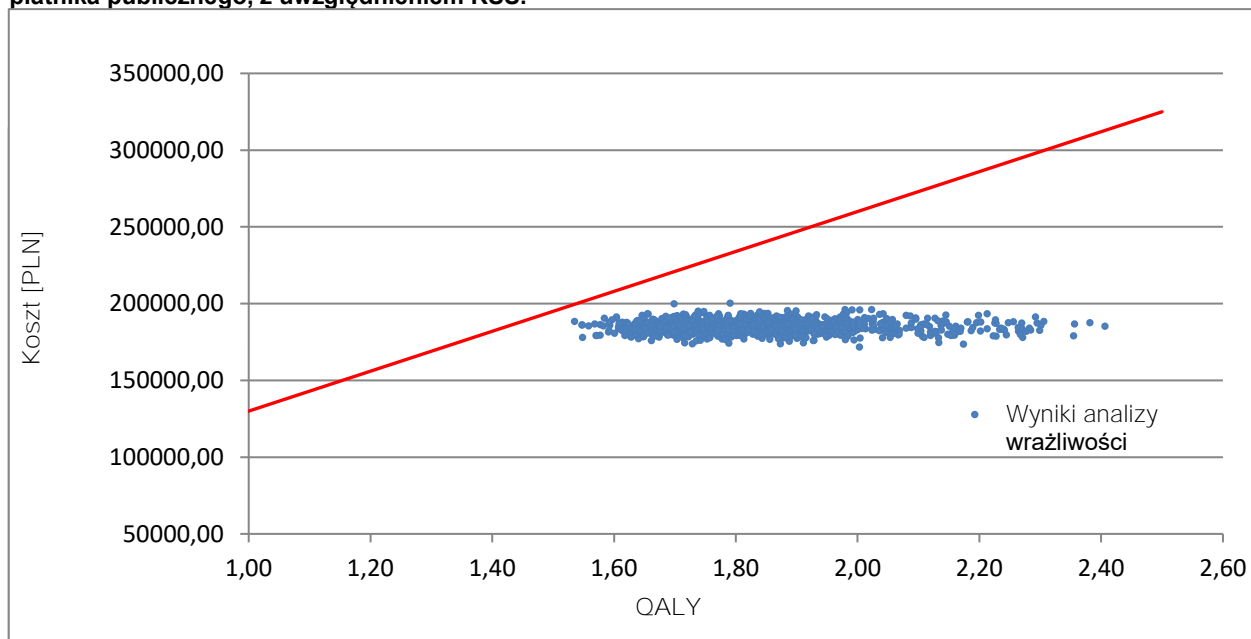
W PSA testowano wpływ zmiany parametrów modelowanych za pomocą rozkładów: trójkątnego (brano pod uwagę wartość min. i maks.), normalnego oraz beta (brano pod uwagę wartość średniej i odchylenia standardowego). Testowano wartości parametrów tj.: średni wiek chorego, stopa dyskonta dla kosztów, stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych, horyzont czasowy, roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii, koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, koszt hospitalizacji związanej z chemioterapią, czas leczenia terminalnego, jakość życia w stanie PFS, jakość życia w PD na wyniki AE. Wykazano, że zastosowanie terapii OBI+BEN ze 100% prawdopodobieństwem jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia

w wysokości 130 002 zł/QALY zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

W wariancie bez RSS w perspektywie NFZ 83,5% wyników leży poniżej wartości progu opłacalności.

Stosowanie OBI+BEN zamiast BEN nie wiąże się ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Prawdopodobieństwo wyższych kosztów terapii OBI+BEN w porównaniu do BEN wynosi 100%. Wszystkie wyniki leżą w I ćwiartce układu współrzędnych. Niepewność wyników modelu zobrazowano za pomocą wykresu rozrzutu.

Rysunek 3. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS.



Rysunek 4. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | - |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | 25 lat, co odpowiada horyzontowi dożywnotniemu. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie porównana została efektywność kosztowa terapii OBI+BEN z BEN. Wybór komparatora uznaje się za zasadny. Wybór techniki analitycznej CUA jest prawidłowy – w AKL wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem. Wybór dożywotniego horyzontu czasowego, ze względu na nieuleczalny charakter choroby również należy uznać za właściwy.

Dane dotyczące skuteczności terapii OBI+BEN i BEN zaimplementowane w modelu pochodzą z badania GADOLIN uwzględnionego w AKL. Ograniczenia AKL przekładają się zatem na ograniczenia AE.

Jako ograniczenie analizy wnioskodawca wskazuje potrzebę modelowania efektów zdrowotnych na czas dłuższy niż ten uwzględniony w badaniach, co wpływa na niepewność wyników analizy. Warto zwrócić uwagę, że w analizie NICE 2016 także wykorzystywano modelowanie krzywych. W brytyjskiej analizie do modelowania PFS wykorzystano rozkład Weibulla dla obu ramion, podczas, gdy w niniejszej analizie rozkład log-normalny dla ramienia interwencji, a log-logistyczny dla ramienia komparatora. Rozkład Weibulla jest wykorzystany w jednym z wariantów AW, który prowadzi do wzrostu wartości ICUR o 10,29% w przypadku modelowania dla ramienia interwencji, a spadku o 3,52% w przypadku modelowania dla ramienia komparatora. Rozbieżności dotyczące wyboru krzywej mogą jednak mieć swoje źródło w wykorzystywanych danych dla innej daty odcięcia (01.04.2016 r. w niniejszej analizie oraz 01.05.2015 r. w analizie NICE 2016). Na niepewność wyników, jak podkreślił również wnioskodawca, wpływa fakt, że modelowanie krzywej OS dla ramienia interwencji oparto o krzywą OS dla ramienia komparatora, wykorzystując wartość HR= 0,58. Krzywa OS dla komparatora była natomiast modelowana przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla. Kwestia niepewności związanej z opieraniem wyników na modelowanych danych dla krzywej OS została również podniesiona w kanadyjskiej rekomendacji CADTH 2016.

Należy zwrócić uwagę na przyjęcie przez wnioskodawcę równych długości cykli (30 dni) dla obydwu ramion. Wnioskodawca tłumaczy to wykorzystaniem danych dotyczących dawkowania i schematów przyjmowania porównywanych terapii w badaniu GADOLIN. Jednak zgodnie z ChPL Levact, chlorowodorek bendamustyny przyjmuje się we wnioskowanym wskazaniu w cyklach o długości 3 tygodni (21 dni). Takie założenie prowadzi do zaniżenia kosztów w scenariuszu aktualnym i obniżenia kosztów inkrementalnych, dlatego można je uznać za konserwatywne.

Analitycy agencji zauważają także, że istnieją rozbieżności pomiędzy danymi i wynikami w papierowej wersji analizy a kalkulatorem wnioskodawcy. Rozbieżności te wynikają z faktu uaktualnienia przez wnioskodawcę kalkulatora względem obecnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów. Nie dokonano takiej aktualizacji wersji papierowych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Jako ograniczenie należy wskazać pominięcie kosztów tych technologii medycznych stosowanych w ramach BSC, które wg wskazań ekspertów klinicznych są stosowane przez ≤ 5% chorych. Jedną z takich technologii jest leczenie żywieniowe, którego miesięczny koszt wg oszacowań wnioskodawcy wynosi 3165,50 PLN. Ze względu na wysoki koszt interwencji, jej stosowanie nawet przez niewielką grupę pacjentów może mieć stosunkowo duży wpływ na łączny koszt terapii BSC. Ponadto, nie przeprowadzono oszacowania miesięcznego kosztu dla pozostałych technologii stosowanych przez ≤ 5% chorych: lekeranu, deksametazonu oraz erytropoetyny.

Wnioskodawca pominął również koszt kwalifikacji do programu lekowego, uzasadniając to brakiem odpowiedniego świadczenia. Analitycy Agencji, w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ nr 53/2017/DGL, przyjęli,

że koszt ten może wynosić 338 PLN, czyli tyle, ile wynosi koszt kwalifikacji do innych programów lekowych (m.in. pacjentów z chorobami ultrazadkami, leczenia pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych, leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona, leczenia chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem). Założenie to podyktowane jest faktem, że w Obwieszczeniu MZ nie wyszczególniono kosztów kwalifikacji dla istniejącego programu lekowego z zastosowaniem obinutuzumabu. Ze względu na fakt, że koszt ten jest ponoszony jednorazowo dla każdego pacjenta, jego wpływ na wartość ICUR jest znikoma.

Analitycy zwracają także uwagę, że koszt bendamustyny przyjęty w analizie podstawowej równy 5,53 PLN/ mg obliczono na podstawie wielkości refundacji za okres styczeń-listopad 2016. Cena ta jest wyższa od ceny obliczonej na podstawie Obwieszczenia z dnia 23.02.2017 r. Powyższe może wynikać z faktu, że oszacowania w komunikatach NFZ oraz w ww. obwieszczeniu opierają się na danych z różnych okresów, w których mogło dojść do zmian w rynku. Przyjęcie kosztu na poziomie 5,53 PLN/mg prowadzi do nieznacznego zawyżenia kosztów ponoszonych na refundację komparatora. Niemniej niższy koszt bendamustyny został uwzględniony w analizie wrażliwości.

Należy wskazać, że oszacowanie zużycia obinutuzumabu i bendamustyny w wariantcie podstawowym przeprowadzono na podstawie danych uzyskanych od wnioskodawcy, bez podania źródeł ich pochodzenia. Nie wyjaśniono, dlaczego nie wyznaczono zużycia tych leków w oparciu o dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego. Zmiana tego parametru nie ma jednak istotnego wpływu na wyniki analiz.

Warty zauważenia jest także fakt, że przyjęte koszty monitorowania w stanie PFS po aktywnej terapii nie uwzględniają możliwości wykonania u pacjenta badania PET-TK jako badania obrazowego, pozwalającego na ocenę stopnia zaawansowania choroby. Wnioskodawca jako koszt tego badania przyjął średnią ze średnich kosztów świadczeń obejmujących tomografię komputerową i rezonans magnetyczny. Badanie PET-TK realizowane jest w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie i zgodnie z danymi z Raportu Agencji nr AOTMiT-WT-553-19/2015 z 2015 r. taryfa świadczenia PET bez podziału na poszczególne radiofarmaceutyki wynosiła 3300 PLN. Ponadto należy wskazać, że wnioskodawca do kosztów monitorowania terapii w tej grupie pacjentów doliczył koszt wykonania badania EKG, które nie jest wymieniane we wnioskowanym programie.

Należy również zauważyć, że w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych, powołując się na niewykazanie istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Jak wspomniano w AKL istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu leczniczego Gazyvaro otrzymano dla działań niepożądanych ogółem, a na korzyść dla występowania małopłytkowości 3. stopnia. Koszty te uwzględniono jednak w analizie wrażliwości, gdzie wykazano, że mają znikomy wpływ na wyniki.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, a także ocenę konwergencji. Do analizy załączono raporty z przeprowadzonej walidacji. Walidacja zewnętrzna, jak wskazuje wnioskodawca nie była możliwa.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu zmieniając wartości poszczególnych parametrów: Wykorzystano wartości skrajne i zerowe. Sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do jedności. Ponadto oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych Kaplana-Meiera.

W ramach analizy konwergencji porównano wyniki niniejszej analizy z odnalezioną analizą ekonomiczną NICE 2016. Rozbieżności wykazano w przyjętych kolejnych liniach leczenia oraz stopach dyskontowania. Różnice w wynikach miały także swoje źródło w oparciu analiz o dane z inną datą odcięcia (01.04.2016 r. w niniejszej analizie oraz 01.05.2015 r. w analizie NICE 2016).

W celu walidacji zewnętrznej wnioskodawca wykonał dodatkowy przegląd bazy MEDLINE. W wybranych publikacjach wnioskodawca nie odnalazł danych odnoszących się do niniejszej analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń, które wpływałyby na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W analizie wrażliwości wykazano, że zastosowanie terapii OBI+BEN w miejsce BEN jest ze 100% prawdopodobieństwem strategią kosztowo-efektywną z perspektywy płatnika publicznego w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Przy braku uwzględnienia RSS prawdopodobieństwo to wynosi 83,5%.

Wyniki analizy charakteryzują się jednak niepewnością, wynikającą przede wszystkim z potrzeby modelowania efektów zdrowotnych na czas dłuższy niż uwzględniony w badaniu oraz ograniczeń AKL wnioskodawcy, której wyniki wykorzystywane są w modelu ekonomicznym. Innymi elementami wpływającymi na niepewność oszacowanych wyników są: inny niż zawarty w ChPL schemat przyjmowania produktu leczniczego Levact, brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych w analizie podstawowej, pominięcie kosztów technologii medycznych stosowanych w ramach BSC poniżej 5%.

W ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania obinutuzumabu we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca odnalazł 1 analizę kosztów-użyteczności NICE 2016. Wyniki brytyjskiej analizy ekonomicznej opierają się na wynikach z badania GADOLIN z inną datą odcięcia, stąd mogą wynikać rozbieżności w wartościach QALY między analizami. Wyniki odnoszące się do kosztów zostały we wspomnianej analizie zaczerpnięte, dlatego nie można ich porównać z wynikami niniejszej analizy. Ponadto istnieją rozbieżności w danych wejściowych – koszty w modelu uwzględnionym w analizie NICE 2016 są dostosowane do realiów brytyjskich, przyjęto inne kolejne linie leczenia, BSC, a także inne stopy dyskonta (3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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 modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gazyvaro (obinutuzumab) podawanego w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego.

Perspektywa

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej – płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy analizy

styczeń 2018 roku – grudzień 2021 roku (3 lata).

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Obinutuzumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu. Rozważono dwa scenariusze:

- stosowana jest bendamustyna w monoterapii oraz schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE,
- stosowana jest bendamustyna w monoterapii, a część chorych odpowiadających na leczenie bendamustyną w monoterapii następnie otrzymuje przeszczepienie autologiczne.

Scenariusz „nowy”

Obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym jest refundowany od 1 stycznia 2018 r. w ramach programu lekowego. Refundacja odbywa się w ramach istniejącej grupy limitowej 1148.0, Obinutuzumab.

Struktura i zmiana w rynku

Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej wnioskodawca przyjął na poziomie 100% już w pierwszym roku refundacji ze względu na brak jednolitej praktyki klinicznej, alternatywnej, skutecznej terapii oraz stosunkowo niewielką liczbę ośrodków klinicznych, zajmujących się leczeniem chorych z populacji docelowej.

Warianty analizy

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach, zależnych od szacowanej liczebności populacji docelowej: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Ponadto wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości dla parametrów dotyczących: liczebności populacji docelowej, odsetka wzrostu populacji w kolejnych latach, wagi oraz wzrostu chorego, dawkowania, czasu leczenia terminalnego, kosztów podania leku w ramach programu lekowego, kosztów podania chemioterapii oraz kosztów oceny skuteczności leczenia.

Wnioskodawca zaproponował również dwa dodatkowe warianty. W jednym z nich jako komparator wskazano różne schematy terapeutyczne wymienione przez ekspertów klinicznych, przy uwzględnieniu wskazanych przez nich odsetków leczonych pacjentów. Skuteczność wszystkich schematów chemioterapii oparto na danych dla bendamustyny. W drugim wariantcie uwzględniono przeprowadzenie przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (autoSCT) po terapii bendamustyną. Skuteczność tej terapii określono na podstawie wyników 3 badań obserwacyjnych: jednoramiennego Phipps 2015 oraz badań z grupą kontrolną poddaną przeszczepieniu allogenicznemu – Klyuchnikov 2015a i Klyuchnikov 2015b, dla których stwierdzono znaczny stopień heterogeniczności względem badania GADOLIN. Ze względu na szereg ograniczeń, jakimi obciążone są powyższe porównania oraz wskazanie ich przez wnioskodawcę jako wariantów dodatkowych, analitycy Agencji odstąpili od przedstawienia oraz analizy ich wyników.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa obejmuje chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby zachorowań na chłoniaka grudkowego (C82 wg ICD-10) w latach 1999 – 2014 w Polsce oraz danych epidemiologicznych dotyczących schematów i powodzenia leczenia z publikacji NICE 2016. W oparciu o dane KRN przeprowadzono prognozę liczby zachorowań na lata 2018 – 2021 za pomocą trendu liniowego, wykładniczego, potęgowego oraz logarytmicznego. W wariancie podstawowym przyjęto wartość średnią prognoz. W wariancie maksymalnym oparto się o wartości z prognozy linowej. Natomiast w wariancie minimalnym wykorzystano liczebność populacji wyznaczoną w oparciu o opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. W scenariuszu nowym założono, że Gazyvaro przejmie 100% udziałów w rynku już w I roku refundacji.

Koszty

W analizie uwzględniono takie same kategorie kosztowe jak w AE: koszt leków, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszt leczenia wspomagającego i opieki terminalnej oraz kolejnej linii leczenia. Jak podaje wnioskodawca, koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego nie został uwzględniony ze względu na brak odpowiedniego świadczenia. Ponadto koszty leczenia działań niepożądanych uznano za nieróżniące. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego również są zbieżne z kosztami w AE. Ponadto należy wskazać, że zaproponowany mechanizm RSS

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok | III rok |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | 97 | 100 | 103 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0 | | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | 97 (min. 81 – max. 104) | 100 (min. 83 – max. 107) | 103 (min. 86 – max. 110) |

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na 97 osób w I roku, 100 osób w II roku oraz 103 osoby w III roku refundacji. Ze względu na fakt, że przyjęto założenie o 100% przejęciu rynku przez lek Gazyvaro już w I roku nowego scenariusza, liczebność populacji docelowej w kolejnych latach równa jest liczbie pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w tym scenariuszu.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ bez RSS [mIn PLN] | | | Perspektywa NFZ z RSS [mIn PLN] | | |
|------------------------------|-----------------------------------|--------|---------|---------------------------------|--------|---------|
| | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Scenariusz istniejący | | | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz nowy | | | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ bez RSS [mln PLN] | | | Perspektywa NFZ z RSS [mln PLN] | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|--------|---------|---------------------------------|--------|---------|
| | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Koszty inkrementalne | | | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | 11,1 | 18,3 | 21,8 | ■ | ■ | ■ |

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Wzrost ten wyniesie 11,1 mln PLN, 18,3 mln PLN oraz 21,8 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku refundacji, w przypadku nieuwzględnienia RSS. Przy zastosowaniu zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka, wzrost ten wyniesie ■■■■■■ ■■■■■■ ■■■■■■ odpowiednio w kolejnych latach refundacji. Ze względu na niewielkie różnice w wynikach inkrementalnych dla perspektywy wspólnej, zarówno wnioskodawca, jak i analitycy Agencji odstąpili od ich przedstawiania.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | NIE | Nie uzasadniono przyjęcia populacji szerszej niż określona we wniosku, tzn. uwzględnienia pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym zamiast subpopulacji zgodnie z rozpoznaniem wg ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7, co jednak zgodnie z opinią eksperta nie powinno mieć wpływu na ostateczny wynik. Ponadto za niewystarczający należy uznać opis danych epidemiologicznych zaczerpniętych z publikacji NICE 2016. W rzeczywistości dane te pochodzą z dokumentów przedłożonych NICE przez firmę Roche, dotyczących terapii skojarzonej Gazyvaro z bendamustyną w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, opornych na rytuksymab. Ich źródłem są opracowania epidemiologiczne, publikacje do badań eksperymentalnych i obserwacyjnych oraz oszacowania autorów raportu, dokonane na ich podstawie. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | – |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Przyjęte założenie o 100% przejściu rynku przez wnioskowaną technologię można uznać za założenie konserwatywne. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | – |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ? | Wnioskowanie na podstawie danych uzyskanych od NFZ dot. refundacji bendamustyny wśród pacjentów z rozpoznaniem C82.0, C82.1, C82.7 jest ograniczone ze względu na szersze wskazania refundacyjne tego leku. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | ? | Zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw leku Gazyvaro w 2018 r., uznawanym za I rok refundacji w scenariuszu nowym, może okazać się niewystarczająca do pokrycia zapotrzebowania wg wariantu maksymalnego wskazanego przez wnioskodawcę. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Komentarz w rozdz. 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Komentarz w rozdz. 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził analizę dla wariantów skrajnych obejmujących minimalne i maksymalne oszacowanie liczebności populacji. Ponadto wykonał jednokierunkową analizę wrażliwości, testując alternatywne wartości dla 13 parametrów, wpływających na wyniki inkrementalne analizy. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Jak podaje wnioskodawca, ograniczenia analizy wpływu na budżet są spójne z ograniczeniami analizy ekonomicznej. Ponadto zwrócono uwagę na niepewności dotyczące oszacowanej liczebności populacji: w wariancie prawdopodobnym i maksymalnym – ze względu na ryzyko niedoszacowania danych z KRN, natomiast w wariancie minimalnym – z powodu możliwości wystąpienia błędu systematycznego w związku z ograniczoną liczbą ankietowanych ekspertów.

Ograniczenia według analityków Agencji:

- Za ograniczenie analizy można uznać przeprowadzenie oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych dla populacji szerszej niż określona zapisami proponowanego programu lekowego. Za populację wyjściową do wyznaczenia populacji docelowej, wnioskodawca przyjął pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym (C 82 wg ICD-10) zamiast subpopulacji zgodnie z rozpoznaniem wg ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7, co mogłoby się wiązać z przeszacowaniem wzrostu wydatków płatnika. Jednak w świetle opinii prof. Walewskiego, wg której rozszerzenia kodu C82 nie mają znaczenia klasyfikacyjnego i klinicznego, i można jest traktować równoważnie z podstawowym kodem, a także prawdopodobnie celowym wyodrębnieniem podkodów w proponowanych zapisach programu lekowego podyktowanym wskazaniem refundacyjnymi dla bendamustyny, która ma stanowić element terapii skojarzonej, postępowanie wnioskodawcy można uznać za prawidłowe. Należy jednak mieć na uwadze, że dane wykorzystane w określeniu wielkości populacji są obarczone niepewnością, która może prowadzić do niedoszacowania populacji. Przede wszystkim, dane te pochodzą z publikacji dotyczących populacji innej niż polska. Ponadto, przy wyznaczaniu ostatecznej liczebności populacji, wykorzystano dane epidemiologiczne pochodzące z różnych źródeł, m.in. z badań nad różnymi grupami chorych, co w znacznym stopniu wpływa na wiarygodność oszacowań.
- Ograniczenia dotyczące danych wejściowych z kategorii kosztów, zaimplementowanych do analizy wpływu na budżet są spójne z przedstawionymi w opisie dotyczącym ograniczeń analizy ekonomicznej. Najważniejszym z nich wydaje się pominięcie kosztów kwalifikacji do programu lekowego. Wg analityków Agencji, zgodnie z założeniami opisanymi w części 5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu oraz prognozami wnioskodawcy, co do liczebności populacji, która będzie przyjmować Gazyvaro, łączny koszt związany z tym świadczeniem w I roku refundacji wyniesie 32 786 PLN, co nie wpłynie znacząco na wzrost kosztów inkrementalnych.
- Pomimo przedstawienia jedynie wariantu, w którym komparatorem dla wnioskowanej interwencji była bendamustyna, analitycy Agencji zwracają uwagę na niespójności w wariancie uwzględniającym różne schematy chemioterapii. Dawkowanie poszczególnych substancji w ramach schematów terapii przyjęto na podstawie różnych źródeł, m.in. Załącznika nr 1c do Zarządzenia Nr 55/2006 Prezesa NFZ. W przypadku schematu FC, uwzględnionego w ww. załączniku, wykorzystano dane nieznanego pochodzenia. Przyjęte przez wnioskodawcę dawki dla cyklofosfamidu wynoszą 25 mg/m² w dniach 1. – 3. cyklu. Wg danych NFZ lek ten podaje się w takiej samej częstotliwości w dawce 30 mg/m². Ponadto należy zwrócić uwagę, że formuły liczące zużycie i koszt leków z tego schematu zawierają błędy. Przede wszystkim, mimo braku możliwości weryfikacji wykorzystanych w analizie danych, na podstawie dawkowania wg NFZ można wnioskować, że zużycie cyklofosfamidu w ramach schematu FC zostało obliczone na podstawie dawkowania dla fludarabiny, natomiast zużycie fludarabiny

oszacowano wykorzystując dawki cyklofosfamid. Koszt stosowania fludarabiny obliczono natomiast wykorzystując koszt za miligram, ważony udziałami w rynku poszczególnych produktów dla ifosfamid.

- Za ograniczenie przedłożonej analizy analitycy Agencji uznają również niezgodność wersji papierowej analizy z kalkulatorem elektronicznym, stanowiącym jej integralną część. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia przez analizy HTA wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca przekazał Agencji wersje analiz uaktualnione względem obecnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z zastrzeżeniem, że nie dokonano aktualizacji wersji papierowych. Powstała w ten sposób niezgodność jest myląca dla odbiorcy analiz.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę dla wariantów skrajnych, obejmujących minimalny i maksymalny wariant liczebności populacji.

Tabela 45. Analiza BIA – koszty inkrementalne w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ bez RSS [mIn PLN] | | | Perspektywa NFZ z RSS [mIn PLN] | | |
|---------------------------|-----------------------------------|--------|---------|---------------------------------|--------|---------|
| | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Wariant podstawowy | | | | | | |
| Koszty sumaryczne | 11,1 | 18,3 | 21,8 | ■ | ■ | ■ |
| Wariant minimalny | | | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | 9,2 | 15,2 | 18,2 | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | | | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | 11,9 | 19,5 | 23,4 | ■ | ■ | ■ |

Przy uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka przyjęcie minimalnej liczebności populacji powoduje spadek kosztów inkrementalnych o ■ w kolejnych latach refundacji, natomiast wariant maksymalny generuje wzrost kosztów inkrementalnych o ■. Nie uwzględniając RSS, koszty w wariantach minimalnym spadają o 1,9 mln PLN, 3,1 mln PLN oraz 3,6 mln PLN, natomiast w wariantach maksymalnym rosną o 0,8 mln PLN, 1,3 mln PLN oraz 1,5 mln PLN.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której testowano następujące założenia:

- średnia waga chorego oszacowana na podstawie polskich danych z badania Estymator 2006 na poziomie 72,51 kg,
- średni wzrost chorego na poziomie 169,89 m (na podstawie Estymator 2006),
- dawki obinutuzumabu i bendamustyny w wysokości dawki planowanej na podstawie teoretycznego dawkowania przyjętego w badaniu GADOLIN: 1000 mg dla obinutuzumabu oraz 90 mg/m² dla bendamustyny w ramieniu OBI + BEN oraz 120 mg/m² w ramieniu BEN,
- dawki bendamustyny na podstawie indywidualnie dobieranej dawki wyznaczonej w oparciu o dane, którymi dysponował wnioskodawca dotyczące indywidualnego dawkowania chorych z różnych krajów,
- częstotliwość przeprowadzania chemioterapii trzy razy niższa niż w wariantach podstawowych (co 3 miesiące), czyli minimalna częstotliwość wg Załącznika nr 1j do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 68/2016/DGL,

- koszty podania leku w PL w wysokości 104 PLN, ze względu na realizację przyjęć pacjenta w trybie ambulatoryjnym,
- koszty podania chemioterapii w wysokości 156 PLN, w związku z podaniem chemioterapii w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią z kompleksową realizacją świadczeń,
- wielkość populacji docelowej w I roku w ramach terapii indukcyjnej w wysokości [redacted] osób, co stanowi wartość minimalną wśród liczebności wskazanych przez ekspertów,
- wielkość populacji docelowej w I roku w ramach terapii indukcyjnej w wysokości [redacted] osób, co stanowi wariant maksymalny wśród liczebności wskazanych przez ekspertów,
- brak zjawiska wzrostu populacji w kolejnych latach –wartość minimalna odsetka wzrostu populacji spośród wskazanych przez ekspertów,
- odsetek wzrostu populacji w kolejnych latach w wysokości 0,15 – wartość maksymalna spośród wskazanych przez ekspertów,
- długość leczenia terminalnego na poziomie 4 mies. – wartość minimalna spośród wskazanych przez ekspertów,
- długość leczenia terminalnego na poziomie 12 mies. – wartość maksymalna spośród wskazanych przez ekspertów.

Analiza wrażliwości została przeprowadzona zarówno dla wariantu podstawowego, najbardziej prawdopodobnego wg wnioskodawcy, jak i dla wariantów skrajnych. Analitycy Agencji zdecydowali o rozpatrywaniu wyników tej analizy jedynie dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Spośród rozpatrywanych parametrów największy spadek kosztów inkrementalnych – o ok. 69% w I, 26% w II oraz 9% w III roku refundacji, powoduje przyjęcie założenia o liczebności populacji docelowej, przyjmującej terapię indukcyjną na poziomie [redacted] osób. Natomiast największy wzrost kosztów – o ok. 86% w I, 32% w II oraz 12% w III roku refundacji, uzyskano dla przyjęcia założenia o maksymalnej liczebności populacji, spośród wartości wskazanych przez ekspertów ([redacted] osób).

Zmiana pozostałych parametrów powoduje spadek wartości kosztów inkrementalnych maksymalnie o 5% oraz wzrost do 2% i pozostaje bez wpływu na wnioskowanie.

W przypadku wyników z perspektywy wspólnej wnioski są analogiczne.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy odstąpili od obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego, niezależnie od zastosowania mechanizmu dzielenia ryzyka w przypadku objęcia refundacją leku Gazyvaro w ramach zaproponowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C 82.0, C 82.1, C 82.7)”. Ze względu na znikomy koszt ze strony pacjenta, analitycy Agencji poprzestali na przedstawieniu wyników jedynie z perspektywy NFZ.

W przypadku uwzględnienia RSS, wzrost wydatków wyniesie [redacted] odpowiednio w I, II i III roku refundacji. Nieuwzględnienie mechanizmu podziału ryzyka sprawia, że koszty inkrementalne wynoszą od 11,1 mln PLN w I roku do 21,8 mln PLN w III roku refundacji.

Wyniki analizy wariantów skrajnych, zakładających minimalną i maksymalną liczebność populacji docelowej oraz analizy wrażliwości nie wpływają na wnioskowanie. W przypadku minimalnego wariantu wskazanego przez wnioskodawcę koszty inkrementalne w scenariuszu uwzględniającym RSS wynoszą od [redacted] w I roku do [redacted] w III roku refundacji, natomiast bez RSS – od 9,2 do 18,2 mln PLN. Przyjęcie wariantu maksymalnego sprawia, że koszty inkrementalne wynoszą od 11,9 w I do 23,4 mln PLN w III roku refundacji bez RSS oraz od [redacted] do [redacted] z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka. Analiza wrażliwości wykazała, że wszystkie testowane parametry, poza liczebnością populacji docelowej, w niewielkim stopniu wpływają na zmianę wyniku.

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest wykorzystanie danych epidemiologicznych z różnych źródeł, wyznaczonych w oparciu o różne grupy chorych oraz brak danych epidemiologicznych dla populacji polskiej. Wyznaczenie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane dla chorych z rozpoznaniem szerszym niż wnioskowane, zgodnie z opinią ekspercką oraz przekonaniem analityków Agencji, co do dopasowania zapisów programu lekowego do wskazań refundacyjnych bendamustyny, nie prowadzi do przeszacowania populacji leczonej Gazyvaro w kolejnych latach w scenariuszu nowym. Należy jednak wskazać, że nie uwzględniono zjawiska transformacji histologicznej chłoniaka grudkowego w chłoniaka agresywnego, do której dochodzi u części pacjentów (10 – 20% przypadków nawrotu/progresji choroby wg prof. Walewskiego) co mogłoby mieć wpływ na obniżenie liczebności tej populacji.

Należy także podkreślić, że zgodnie z opinią ekspercką uzyskaną przez Agencję, założenie dotyczące 100% przejścia rynku leków we wnioskowanym wskazaniu przez Gazyvaro może odbiegać od rzeczywistego rozkładu udziałów poszczególnych terapii w scenariuszu nowym. Jest to jednak założenie konserwatywne, które może prowadzić do przeszacowania wydatków po stronie wnioskowanej interwencji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązania, których zastosowanie w okresie od stycznia 2018 r. do końca grudnia 2020 r. spowodują oszczędności w ramach budżetu przewidzianego na refundację, pozwalające na pokrycie kosztów refundacji wnioskowanej technologii. Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją leku Gazyvaro jest obniżenie ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii o 1,0% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Oszczędności będą stanowiły różnicę między wydatkami w sytuacji, gdy zostanie przedłużona decyzja refundacyjna bez zmiany cen wspomnianych leków, a wydatkami w sytuacji, gdy wysokość limitu finansowania każdego ze wspomnianych leków zostanie jednorazowo obniżona o 1,0% i utrzyma się w kolejnych decyzjach refundacyjnych. W analizie wnioskodawca uwzględnił różne daty wydania obowiązującej decyzji refundacyjnej dla poszczególnych leków.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Gazyvaro spowoduje wzrost wydatków płatnika w wariantcie maksymalnym łącznie o 54,7 mln PLN w okresie od stycznia 2018 r. do końca grudnia 2020 r. w wariantcie bez RSS oraz [] mln PLN przy uwzględnieniu RSS. Proponowane przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie spowoduje obniżenie kosztów ponoszonych na refundację o ok. 80,6 mln PLN łącznie w okresie od stycznia 2018 r. do końca 2020 r. Wykazane oszczędności przewyższą wydatki związane z refundacją leku Gazyvaro o 25,8 mln PLN w wariantcie bez RSS oraz [] mln PLN przy uwzględnieniu RSS.

Tabela 46. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

| Kategoria wyniku | Lata 2018-2020 |
|---|----------------|
| Wydatki inkrementalne w BIA dla wariantu maks. bez RSS [mln PLN] | 54,7 |
| Wydatki inkrementalne w BIA dla wariantu maks. przy uwzględnieniu RSS [mln PLN] | [] |
| Oszczędności związane z obniżeniem cen leków o 1% przy kolejnej decyzji refundacyjnej [mln PLN] | 80,6 |
| Skumulowane oszczędności bez RSS [mln PLN] | 25,8 |
| Skumulowane oszczędności przy uwzględnieniu RSS [mln PLN] | [] |

Komentarz Agencji

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania wydają się mało prawdopodobne do zrealizowania.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 47. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL i uwagami ekspertów oraz analityków Agencji

| Zapisy programu | Zapisy ChPL | Uwagi |
|---|---|--|
| Uwagi eksperta Agencji | | |
| <p>Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); 3) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 4) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb badanie HBV-DNA; 5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA; 6) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym. <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> | - | <p>Prof. dr hab. Jan Walewski: <i>Chodzi raczej o udokumentowanie stanu progresji choroby niż samego jej zaawansowania. Należałoby więc zdefiniować progresję choroby. Aktualna definicja wg kryteriów RECIL 2017 jest dostępna w: Younes A et al. Ann Oncol 2017; 28: 1436-1447.</i></p> <p><i>Zasadniczą kwestią jest jednak ustalenie, że u chorego występują w ogóle wskazania do leczenia, także w przypadku oporności na uprzednie leczenie, a więc objawy/dolegliwości, powikłania choroby lub wysokie obciążenie masą choroby: Dreyling M et al. Ann Oncol 2016; 27 (S5): 83-90. (p. Tab. 5)</i></p> |
| <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2) stężenie kreatyniny; 3) stężenie kwasu moczowego; 4) elektrolity (stężenie sodu i potasu); 5) aktywność AST, ALT; 6) stężenie bilirubiny. <p>Badanie przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukcyjnego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby; badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).</p> | - | <p><i>Najważniejsze jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, pozostałe wymienione badania mają znaczenie pomocnicze.</i></p> |
| Uwagi Analityków Agencji | | |
| <p>Dawkowanie</p> <p>1) Chłoniak złośliwy typu grudkowego – leczenie indukcyjne <i>Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną)</i></p> | <p>Chłoniaki niezziarnicze o powolnym przebiegu – w <u>monoterapii</u> u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</p> | <p>Zgodnie z zapisami ChPL Levact bendamustyna we wskazaniu chłoniaki niezziarnicze o powolnym przebiegu może być stosowana w monoterapii. Natomiast zgodnie z treścią programu lekowego bendamustyna miałaby być stosowana w leczeniu skojarzonym z obinutuzumabem. W związku z powyższym stosowanie leku w programie będzie wymagało jego refundacji poza wskazaniem rejestracyjnym.</p> |

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Gazyvaro, obinutuzumab we wskazaniu „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- NHS – Welsh Medicines – Walia;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.07.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Gazyvaro, obinutuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje – szkocką SMC 2017 oraz kanadyjską CADTH 2016 (pozytywna warunkowa) i 1 rekomendację negatywną – irlandzką NCPE 2017. W obu pozytywnych rekomendacjach jako uzasadnienie podano poprawę w zakresie parametru PFS. W kanadyjskiej rekomendacji zwrócono uwagę na poprawę OS, jakości życia oraz mniejszą toksyczność terapii. W rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na zbyt wysoki ICUR. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla dla Gazyvaro (obinutuzumab)

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|--|
| SMC 2017 | Pacjenci z chłoniakiem grudkowym, którzy nie odpowiadają na leczenie rytuksymabem lub u których nastąpiła progresja do 6 mies. po terapii rytuksymabem | <p>Stanowisko: Obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym nieodpowiadających na rytuksymab lub u których nastąpiła progresja do sześciu miesięcy po terapii rytuksymabem.</p> <p>Uzasadnienie: Terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w fazie podtrzymującej znacząco poprawiła PFS w porównaniu z monoterapią bandamustyną bez leczenia podtrzymującego u pacjentów z opornym na rytuksymab chłoniakiem grudkowym.</p> <p>Uwagi: Pacjenci odpowiadający na leczenie lub ze stabilną chorobą powinni otrzymywać OBI w dawce 1000 mg w monoterapii raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji, w zależności, co nastąpi jako pierwsze. OBI powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym dostępny jest sprzęt do resuscytacji. BEN powinna być dawkowana zgodnie z informacją w ChPL.</p> |
| NCPE 2017 | | <p>Stanowisko: Obinutuzumab (Gazyvaro) nie jest uważany za opłacalny w leczeniu chłoniaka grudkowego, dlatego nie zaleca się jego refundacji przy zaproponowanej cenie.</p> <p>Uzasadnienie: ICUR wyniósł 52,248 € przekraczając akceptowalną wartość 45,000 € za QALY.</p> |
| CADTH 2016 | Pacjenci z chłoniakiem grudkowym, którzy nie odpowiadają na leczenie rytuksymabem lub u których nastąpiła progresja po terapii rytuksymabem | <p>Stanowisko: Rekomenduje się refundację obinutuzumabu (Gazyvaro) w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii pod warunkiem zmniejszenia niepewności dotyczącej użyteczności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: korzyści kliniczne – znacząca poprawa w zakresie PFS, OS, jakości życia oraz zmniejszenie toksyczności terapii. Istnieje biologiczne prawdopodobieństwo rozszerzenia korzyści wynikających ze stosowania OBI w skojarzeniu z BEN lub chemioterapią. Zauważono jednak, że obliczony efekt inkrementalny wnioskowanej interwencji jest obciążony niepewnością ze względu na fakt, że w modelu nie wykorzystano oszacowań OS z badania, ale obliczenia oparto na modelowanej krzywej OS.</p> <p>Uwagi: refundacja powinna obejmować leczenie dorosłych z chłoniakiem złośliwym, którzy są oporni na rytuksymab, jak określono w badaniu GADOLIN i mających dobre rokowania. Pacjenci odpowiadający na leczenie (faza indukcyjna – 6 mies.) lub ze stabilną chorobą powinni otrzymywać OBI w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej. Obinutuzuman w monoterapii w fazie podtrzymującej nie powinien być stosowany u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w czasie fazy indukcyjnej. Faza podtrzymująca powinna trwać 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby. Nie rekomenduje się refundacji OBI w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii u pacjentów z nawrotem choroby lub brakiem oporności na rytuksymab.</p> |

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo* | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Austria | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Belgia | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Bułgaria | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Chorwacja | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Cypr | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Czechy | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Dania | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Estonia | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Finlandia | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Francja | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Grecja | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Hiszpania | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Holandia | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Irlandia | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Islandia | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Liechtenstein | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Litwa | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Luksemburg | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Łotwa | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Malta | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Niemcy | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Norwegia | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Portugalia | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Rumunia | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Słowacja | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Słowenia | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Szwajcaria | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Szwecja | 100% | refundacja szpitalna bez ograniczeń | nie zawarto |
| Węgry | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Wielka Brytania | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |
| Włochy | 0% | produkt nie jest refundowany | nie zawarto |

*pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 28.07.2017)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Gazyvaro jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym tylko w jednym kraju o zbliżonym do Polski PKB – Grecja. We wszystkich tych krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 6.07.2017 r., znak PLR. 4600.284.2017.DJ (data wpływu do AOTMiT 07.07.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek stosowany w ramach programu lekowego. Proponowana cena zbytu netto to [REDACTED] PLN za opakowanie. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Lek Gazyvaro podlegał wcześniej ocenie Agencji w ramach programu lekowego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”. Lek uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych. Wywodzi się on z komórek B. Roczną liczbę nowych przypadków chłoniaka grudkowego w Polsce szacuje się na ok. 250-450. Według publikacji Deptała 2010 jest on rozpoznawany u 4-5% chorych w Polsce. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2014 r. na chłoniaka grudkowego zachorowało w Polsce 427 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Gazyvaro stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną wskazał leki przeciwnowotworowe bendamustynę stosowaną w monoterapii oraz schematy chemioterapii, wymienione przez ekspertów klinicznych w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę, po których, u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację lub stosuje się przeszczepienie autologiczne. Są to terapie refundowane, które według ekspertów klinicznych wnioskodawcy i Agencji odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Ekspert kliniczny Agencji jako aktualnie stosowane technologie medyczne również wymienił chemioterapię kolejnej linii, w tym: bendamustynę, fludarabinę, CHOP, ICE, ESHAP oraz FND.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu GADOLIN pacjenci stosujący Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie Gazyvaro w monoterapii charakteryzowali się istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego w okresie ok. 31 mies. Nie zaobserwowano IS różnic dla wcześniejszych dat odcięcia danych. Analiza danych dychotomicznych wykazała natomiast prawie 50% mniejszą szansę zgonu w populacji badanej względem grupy kontrolnej. W badaniu nie zaobserwowano IS różnic w zakresie wpływu terapii na jakość życia pacjentów. Istotnie statystycznie wyniki przemawiające za wyższą skutecznością wnioskowanego leku uzyskano dla pierwszorzędnego punktu końcowego PFS.

Ważnym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż pacjenci włączani do badania charakteryzowali się niższym stopniem zaawansowania choroby (1-3a) niż pacjenci, którzy mieliby być leczeni w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W zakresie oceny skuteczności terapii ma również znaczenie fakt, iż pacjenci z ramienia komparatora mogli być leczeni suboptymalnie, gdyż nie stosowano u nich terapii podtrzymującej po zakończeniu stosowania bendamustyny.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu GADOLIN wykazano istotną statystycznie wyższą szansę wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie pacjentów z indolentnymi chłoniakami nieziarnicznymi stosujących Gazyvaro niż w grupie pacjentów przyjmujących bendamustynę. U chorych tych częściej dochodziło również do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, jednakże różnica nie była istotna statystycznie. Jednocześnie pacjenci przyjmujący terapię obinutuzumabem istotnie statystycznie rzadziej doświadczali zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie follow-up. W zakresie poszczególnych działań niepożądanych istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji uzyskano w przypadku występowania małopłytkowości 3. stopnia, natomiast

pacjenci stosujący Gazyvaro charakteryzowali się istotnie statystycznie wyższą szansą wystąpienia zaburzeń układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia ogółem 3. stopnia nasilenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania terapii OBI+BEN z BEN w monoterapii. W modelu CUA uwzględniono koszty różniące dwie interwencje, tj. koszty produktu leczniczego, koszty przepisania i podania leku, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia wspomagającego i opieki terminalnej, koszty kolejnych linii leczenia.

Oszacowany ICUR dla porównania OBI+BEN z BEN wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 124 317 PLN za QALY bez RSS oraz 105 184 PLN za QALY w wariancie RSS.

Wartość progowa CZN leku oszacowana przez wnioskodawcę, wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ z RSS, a 15 908 PLN bez RSS. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Jako ograniczenia analizy należy przyjąć: potrzebę modelowania efektów zdrowotnych na czas dłuższy niż ten uwzględniony w badaniach, ograniczenia AKL wnioskodawcy, której wyniki wykorzystywane są w modelu ekonomicznym, inny niż zawarty w ChPL schemat przyjmowania produktu leczniczego Levact, brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych, dla których wykazano IS różnice w badaniu GADOLIN, pominięcie kosztów tych technologii medycznych stosowanych w ramach BSC, które wg wskazań ekspertów klinicznych są stosowane przez ≤ 5% chorych a także, niepewność dotycząca przyjętego kosztu komparatora.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją wnioskowanego leku. W I roku refundacji wzrost ten wyniesie 11,1 mln PLN, w II roku 18,3 mln PLN oraz 21,8 mln PLN w III roku bez RSS. Przy uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka wzrost kosztów wyniesie odpowiednio [redacted]. Wyniki analizy wariantów skrajnych, zakładających minimalną i maksymalną liczebność populacji docelowej oraz analizy wrażliwości nie wpływają na wnioskowanie. W wariancie minimalnym koszty inkrementalne w scenariuszu uwzględniającym RSS wynoszą od [redacted] w I roku do [redacted] w III roku refundacji, natomiast bez RSS – od 9,2 do 18,2 mln PLN. Przyjęcie wariantu maksymalnego sprawia, że koszty inkrementalne wynoszą od 11,9 w I do 23,4 mln PLN w III roku refundacji bez RSS oraz od [redacted] do [redacted] z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka. Jedynym spośród testowanych w analizie wrażliwości czynników, który w znaczącym stopniu wpływa na zmianę wyników jest przyjęcie alternatywnych wartości liczebności populacji docelowej, jednak założenia te oparte są na opiniach pojedynczych ekspertów i wydają się mało prawdopodobne. Analitycy Agencji uznają oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji za zbliżone do wartości rzeczywistych, mimo ograniczeń związanych z ich przeprowadzeniem. Podkreślić należy też konserwatywne założenie o 100% przejściu rynku przez Gazyvaro, już w I roku refundacji. Choć jednym z głównych ograniczeń analizy wpływu na budżet wydaje się pominięcie kosztów kwalifikacji do programu lekowego, analitycy Agencji na podstawie kosztów kwalifikacji do innych programów wyznaczonych Zarządzeniem Prezesa NFZ i obliczeń własnych, uznali, że wzrost kosztów w ramieniu wnioskowanej interwencji związany z ich uwzględnieniem będzie nieznaczący.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencja wykorzystwała uwagi do zapisów programu lekowego otrzymane od 1 eksperta klinicznego. Prof. Walewski zaproponował zdefiniowanie w programie lekowym kryteriów progresji choroby.

Analitycy Agencji zwrócili uwagę na brak zgodności przedłożonego programu lekowego z ChPL Levact, w którym nie wskazuje się na możliwość stosowania bendamustyny w terapii skojarzonej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje – szkocką SMC 2017 oraz kanadyjską CADTH 2016 (pozytywna warunkowa) i 1 rekomendację negatywną – irlandzką NCPE 2017. W obu pozytywnych rekomendacjach jako uzasadnienie podano poprawę w zakresie parametru PFS. W kanadyjskiej rekomendacji zwrócono uwagę na poprawę OS, jakości życia oraz mniejszą toksyczność terapii. W rekomendacji CADTH i negatywnej rekomendacji NCPE zwraca się uwagę na wysokie koszty terapii.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|------------------------|
| AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W opisie technologii opcjonalnych nie uwzględniono allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, pomimo iż został on uwzględniony w kryteriach wyszukiwania przeprowadzonego dla komparatorów w AKL. | tak | Wyjaśniono. |
| W wielokierunkowej analizie wrażliwości (AE) pominięto istotne parametry modelu, jakimi są parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Tym samym należy uznać, iż nie jest spełniony wymóg, o którym mowa w § 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 | tak | Wyjaśniono. |
| Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 – 4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5 (§ 5. ust. 2 pkt 6 oraz § 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). W analizie podstawowej AE i AWB nie uwzględniono utraty użyteczności i kosztów działań niepożądanych (m.in. leczenie małopłytkowości, zaburzeń naczyniowych). Ponadto nie uwzględniono kosztów leków Dexamethasonum KRKA (w dawce 4 mg, 8 mg i 20 mg), mimo że leki te znajdowały się na liście leków refundowanych aktualnej na dzień złożenia wniosku. | tak | Wyjaśniono. |
| Dokument elektroniczny analizy ekonomicznej nie daje możliwości powtórzenia wszystkich ka kulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1 – 4 i ust. 6 (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia) oraz dokument elektroniczny analizy wpływu na budżet nie umożliwia powtórzenia wszystkich ka kulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Dane dotyczące kosztów rehabilitacji nie zostały obliczone na podstawie komórek zawierających informacje o wadze punktowej świadczenia i ceny punktu. Ponadto w zestawieniach tabelarycznych w papierowej wersji analizy ekonomicznej wartości podane w tabeli 36 nie zgadzają się z wartościami w dokumencie elektronicznym Excel. | tak | Wyjaśniono. |
| Ponadto, biorąc pod uwagę całość przedłożonych analiz, za niezasadne uznano pominięcie innych schematów chemioterapii stosowanych w populacji docelowej. Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Niezasadne jest więc przedstawienie wyników analizy ekonomicznej i wpływu na budżet wyłącznie względem bendamustyny, która nie stanowi jedynej formy terapii we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym niespełnione są również zapisy § 6 ust. 1 pkt 4 i 6 Rozporządzenia: | tak | Wyjaśniono. |
| 1. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym | | |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|------------------------|
| <p>wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny.;</p> <p>2. BIA nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.</p> <p>Jednocześnie zasadnym jest uwzględnienie kosztów stosowania innych schematów chemioterapii w ramieniu komparatora w analizie wrażliwości AE, w związku z czym nie jest spełniony zapis § 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5.</p> | | |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- przedłożona przez wnioskodawcę analiza są niespójne z zaproponowanym programem lekowym pod względem definicji jednostki chorobowej wyrażonej za pomocą kodów ICD-10 wg WHO. W APD wnioskodawca podaje, że wnioskowane wskazanie opisane jest kodem C 82, co było zgodne z pierwotnym projektem programu lekowego, zmienionym na etapie konsultacji (dane uzyskane od MZ). Ostateczny projekt programu skierowany jest do pacjentów ze wskazaniami wg kodów ICD-10 C 82.0, C 82.1, C 82.7;
- wnioskodawca nie przedstawił informacji o dodatkowym monitorowaniu leku pod względem bezpieczeństwa przez EMA;
- w ramach APD nie przedstawiono szczegółowo kompetencji niezbędnych do podania leku Gazyvaro.

Analiza kliniczna:

- w analizie wykonano analizę w podgrupach i dla niektórych parametrów przeprowadzono analizę post-hoc;
- populacja badana jest szersza niż populacja z wniosku.

Analiza wpływu na budżet:

- wnioskodawca nie przedstawił sposobu wyszukiwania oraz kryteriów wyboru źródeł danych epidemiologicznych, którymi posłużył się przy oszacowaniu liczebności populacji docelowej. Ponadto, do analizy nie załączono konfliktów interesów ekspertów, na opinii których oparto niektóre oszacowania;
- nie uzasadniono wszystkich założeń przyjętych w szacowaniu kosztów poszczególnych scenariuszy – nie wyjaśniono przyjęcia zużycia leków na podstawie danych uzyskanych od wnioskodawcy. Nie opisano również ich pochodzenia;

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Cheson 2016 Cheson B., Trněný M., Bouabdallah K. i in., Obinutuzumab plus Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance Prolongs Overall Survival Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the GADOLIN Study, *Blood* 2016 128: 615, <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/615?ssoc-checked=true> (data dostępu 10.03.2017 r.)
- Cheson 2017 Cheson B.D., Trask P.C., Gribben J.G. i in., Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone., *Ann Hematol* 2017, 96: 253 – 259
- EMA 2016 European Medicines Agency, Assessment report. Obinutuzumab (Gazyvaro), 28 April 2016, 1-82
- EU-CTR 2016 EU Clinical Trials Register, Clinical trial results: An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase III Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine + RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma, 12 October 2016, 1-58
- FDA 2016 Food and Drug Administration, GAZYVA (obinutuzumab). Highlights Of Prescribing Information, 2016, 1-25
- HSO LBI-HTA 2016 Horizon Scanning in Oncology LBI-HTA, Obinutuzumab (Gazyvaro) in combination with bendamustine for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma (FL), Vienna, June, 2016, 1 – 23
- Klyuchnikov 2015a Klyuchnikov E., Bacher U., Kröger N.M. i in., Reduced-Intensity Allografting as First Transplantation Approach in Relapsed/Refractory Grades One and Two Follicular Lymphoma Provides Improved Outcomes in Long-Term Survivors, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015, 21(12): 2091-9
- Klyuchnikov 2015b Klyuchnikov E., Bacher U., Woo Ahn K. i in., Long-term survival outcomes of reduced-intensity allogeneic or autologous transplantation in relapsed grade 3 follicular lymphoma, *Bone Marrow Transplant.* 2015, 1-9
- Phipps 2015 Phipps C., Gopal A.K., Storer B.E. i in., Autologous transplant for relapsed follicular lymphoma: impact of pre-transplant rituximab sensitivity, *Leuk Lymphoma* 2015, 56 (1): 92-6
- Pott 2015 Pott Ch., Belada D., Danesi N. i in., Analysis of minimal residual disease in follicular lymphoma patients in GADOLIN, a Phase III study of obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma, abstrakt konferencyjny, *Blood* 2015 126:3978; <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3978> (data dostępu 10.03.2017 r.)
- Sehn 2015 Sehn L.H., et al., Sehn L.H., et al. & Cheson B.D., et al., Primary results from GADOLIN: a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma, abstrakt konferencyjny, ASCO 2015:LBA8052, EHA 2015:LB691, ICML 2015:123, <http://www.newevidence.com/oncology/primary-results-from-gadolin-a-phase-iii-study-of-obinutuzumab-plus-bendamustine-compared-with-bendamustine-alone-in-patients-with-rituximab-refractory-indolent-nhl/> (data dostępu 10.03.2017 r.)
- Sehn 2016 Sehn L., Chua N., Mayer J. i in., Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2016, 1-13

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2017 Alberta Health Services, Lymphoma, March 2017, 1-110
- BSH 2011 McNamara Ch. et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma, *British Journal of Haematology*, 156, 446–467
- CADTH 2016 Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health, Gazyva for Follicular Lymphoma – Details, <https://www.cadth.ca/gazyva-follicular-lymphoma-details> (data dostępu: 6.03.2017 r.)
- ESMO 2016 European Society for Medical Oncology, Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2016, 27 (Supplement 5): v83–v90
- NCCN 2017 National Comprehensive Cancer Network, B-cell Lymphomas, Version 2. 2017, 1-267

| | |
|-------------|---|
| NCPE 2017 | National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of Obinutuzumab (Gazyvaro®) for the Treatment of Follicular Lymphoma, January 2017, http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/06/Web-Summary_Obinutuzumab_25-01-2017.pdf (data dostępu: 28.08.2017 r.) |
| NHS 2017 | Clinical Guidelines for Lymphoid Diseases – Lymphoma and CLL. Version 4, 05/05/2017 |
| NICE 2016a | National Institute for Health and Care Excellence, Treating follicular lymphoma, 2016, 1-9 |
| NICE 2016b | National Institute for Health and Care Excellence, Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management, 20 July 2016, 1-25 |
| PTOK 2013 | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Chłoniak grudkowy, 2013, 1-11 |
| NOSCAN 2016 | North of Scotland Cancer Network, North of Scotland Cancer Network Clinical Management Guideline Follicular Non-Hodgkin Lymphoma, http://www.noscan.scot.nhs.uk/guidelinesandprotocols/Regional%20CMGs/Haematology/Documents/UpdatedScottishFL%20guideline2016.pdf (data dostępu: 28.08.2017 r.) |
| SMC 2017 | Scottish Medicines Consortium, Forthcoming Submission: obinutuzumab (Gazyvaro), https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/obinutuzumab_Gazyvaro (data dostępu: 6.03.2017 r.) |

Analiza ekonomiczna

| | |
|-----------|--|
| Ara 2010 | Ara R., Brazier J.E., Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice, Value in Health, Volume 13, Number 5, 2010 |
| Wild 2006 | Wild D., Walker M., Pettengell R. i in., Utility elicitation on patients with follicular lymphoma; Value Health 2006; 9:A294 |

Pozostałe publikacje

| | |
|----------------------|---|
| AOTM-OT-4351-25/2014 | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku MabThera (rytuksymab) w podaniu podskórnym w ramach programu lekowego: „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83). Analiza weryfikacyjna, 23 października 2014 r. |
| ChPL Gazyvaro | Charakterystyka produktu leczniczego Gazyvaro, data modyfikacji 28.07.2016 r. |
| Malenda 2014 | Malenda A., Kołkowska-Leśniak A., Lech-Marańda E., Warzocha K., Skuteczność bendamustyny i rytuksymabu w leczeniu nawrotowej postaci chłoniaka grudkowego – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa, Hematologia 2014, tom 5, nr 2 |
| NICE 2016 | National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal. Obinutuzumab in combination with bendamustine for treating rituximab-refractory follicular lymphoma. Committee Papers., August 2016, 1-545 |
| Szczeklik 2013 | Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1699-1713 |

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017, wersja 1.1
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Gazyvaro stosowanego w leczeniu chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82), [REDACTED], Warszawa, 2017, wersja 1.1