



## Rekomendacja nr 52/2017

z dnia 13 września 2017 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD- 10 C82.0, C82.1, C82.7)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105 w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”, pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu, który pozwoli zmniejszyć ryzyko po stronie płatnika publicznego wynikające z ograniczeń analiz, np. poprzez zaproponowanie mechanizmu opartego na efektach zdrowotnych.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z bendamustyną w leczeniu chłoniaka grudkowego, w przypadku chorych u których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.

Dostępne jest jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące wnioskowaną technologię z monoterapią bendamustyną – GADOLIN. Zgodnie z jego wynikami stosowanie obinutuzumabu w połączeniu z bendamustyną w porównaniu z monoterapią bendamustyną wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie lepszych wyników dla większości ocenianych punktów końcowych, między innymi dla: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, czasu trwania odpowiedzi. Jednakże było to badanie niezaślepienie, co zmniejsza wiarygodność uzyskanych wyników, chociaż należy mieć na uwadze, że większość wyników była oceniana przez niezależny komitet oceniający (zaślepienie). Dodatkowym, istotnym w kontekście oceny wyników leczenia obinutuzumabem ograniczeniem jest fakt, że w badaniu



w ramieniu komparatora aktywne leczenie stosowano wyłącznie w fazie indukcji, zaś po niej pacjenci podlegali jedynie obserwacji, co może wpływać na obserwowaną wyższą skuteczność wnioskowanej terapii (w ramieniu ocenianej interwencji aktywne leczenie podtrzymujące było prowadzone przez cały czas). Ponadto brak jest badań porównujących wnioskowaną interwencję z innymi rekomendowanymi technologiami, które w polskich warunkach są refundowane ze środków publicznych (liczne schematy chemioterapii).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę omawiana technologia jest kosztowo efektywna, ale wyniki te uzyskano w odniesieniu do komparatora, którego stosowanie przyjęto analogicznie do badania GADOLIN. Wpływa to na ograniczenie możliwości wnioskowania w odniesieniu do prezentowanych wyników. Ponadto, brak jest danych o opłacalności stosowania terapii na tle schematów chemioterapii stosowanych w polskiej praktyce.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują skuteczność obinutuzumabu w połączeniu z bendamustyną względem bendamustyny, jednakże zwracają uwagę na zbyt wysoki współczynnik efektywności kosztowej (National Centre for Pharmacoeconomics 2017) bądź na jego niepewność (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016).

Dlatego też, uwzględniając powyższe uwagi oraz możliwe korzyści jakie może odnieść pacjent z dostępu do dodatkowej opcji leczenia, Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania obinutuzumabu w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)” pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu, który pozwoli zmniejszyć ryzyko po stronie płatnika publicznego wynikające z ograniczeń przedstawionych powyżej, np. poprzez zaproponowanie mechanizmu opartego na efektach zdrowotnych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105, którego proponowana cena zbytu netto wynosi –            PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1148.0 *Obinutuzumab*. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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.

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. Rocznią 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).

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 międzynarodowego wskaźnika prognostycznego dla chłoniaka grudkowego FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) i FLIPI 2, a przebieg kliniczny choroby jest różnorodny. 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.

W przypadku NHL powolnych choroby 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie wytycznymi klinicznymi oraz aktualną praktyką we wnioskowanym wskazaniu stosowane (finansowane ze środków publicznych) są:

- Bendamustyna (BEN) w monoterapii;
- Schematy:
  - 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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Obinutuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym, glikozylowanym przeciwciałem monoklonalnym typu II, skierowanym przeciwko antygenowi CD20 podklasy IgG1.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), posiada dwa wskazania do stosowania:

1. Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – 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;
2. Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL) – 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.

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. rozpoznaniami. Z drugiej jednak strony ekspert, do którego Agencja zwróciła się o opinię, 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.*

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Analizę skuteczności oparto o 1 pierwotne, otwarte randomizowane badanie z grupą kontrolną (RCT – ang. *randomized controlled trial*) – GADOLIN, opisane w:

- 2 publikacjach: Sehn 2016, Cheson 2017,
- 3 abstraktach konferencyjnych: Cheson 2016, Pott 2015, Sehn 2015
- 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, nieopublikowany dokument dotyczący powyższego badania. Do badania zostało włączonych 396 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 z 5 w skali Jadada (ze względu na brak zaślepienia). Natomiast ocena ryzyka błędu w większości przypadków została oceniona na niską, wyjątek stanowiło zaślepienie uczestników badania oraz badaczy, które wiązało się z wysoką oceną ryzyka błędu. Okres obserwacji różnił się w zależności od daty odcięcia:

- Dla danych odciętych 1 września 2014 r.
  - grupa OBI + BEN – mediana: 21,9 mies. (IQR 12,1; 31,0), pacjenci z FL – mediana: 22 mies.;
  - grupa BEN – mediana: 20,3 mies. (IQR 9,5; 29,7), pacjenci z FL – mediana: 20 mies.
- Dla danych odciętych 1 maja 2015 r.
  - grupa OBI + BEN – mediana: 24,11 mies.;
  - grupa BEN – mediana: 24,10 mies.
- Dla danych odciętych 1 kwietnia 2016 r. – 31,8 mies.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię obinutuzumabem z lekami przeciwnowotworowymi, po których chorych odpowiadających na leczenie poddaje się autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny (HSO LBI-HTA 2016) dotyczących stosowania obinutuzumabu w populacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL). We wnioskach płynących z przeglądu wskazano, iż leczenie chorych terapią skojarzoną obinutuzumab + bendamustyna jest kosztowne, jednakże wpływa na istotnie 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.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- Iloraz hazardów – HR, ang. *hazard ratio*;
- Iloraz szans – OR, ang. *odds ratio*;
- liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego – NNT, ang. *number needed to treat*.

W celu ewaluacji samooceny jakości życia pacjentów użyto kwestionariusza FACT. Ocenę jakości życia przeprowadzano 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 wyniku względem wartości początkowej:

- FACT-Lym LYMS – co najmniej 3 pkt,
- FACT-Lym TOI – co najmniej 6 pkt,
- FACT-Lym TOT – co najmniej 7 pkt.

#### Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania GADOLIN stosowanie OBI+BEN vs BEN wiązało się z istotnie statystycznie:

- niższym o 42% ryzykiem zgonu w czasie 31,8 miesięcznego okresu obserwacji – iloraz hazardów wynosił HR=0,58 (95% CI: 0,39; 0,86);
- niższą częstotliwością wystąpienia zgonu ogółem:
  - o 43% w okresie obserwacji wynoszącym ok. 24 miesiące – OR=0,57 (95% CI: 0,34; 0,96), NNT=11 (95% CI: 6; 124);
  - o 48% w okresie obserwacji wynoszącym 31,8 miesiąca – OR=0,52 (95% CI: 0,32; 0,84), NNT=8 (95% CI: 5; 26);
- niższym ryzykiem progresji choroby zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego, jak i w ocenie badacza we wszystkich ocenianych okresach obserwacji – HR mieścił się w granicach 0,47-0,52;
- niższą częstotliwością wystąpienia progresji choroby zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego jak i w ocenie badacza we wszystkich ocenianych okresach obserwacji – OR mieściło się w granicach 0,39-0,45, a NNT 5-6;
- niższym ryzykiem zakończenia czasu trwania odpowiedzi:
  - o 64% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 21 miesięcy – HR=0,36 (95% CI: 0,24; 0,54);

- o 61% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 24 miesiące – HR=0,39 (95% CI: 0,27; 0,55);
- niższym ryzykiem wystąpienia progresji lub zgonu u pacjentów z odpowiedzią całkowitą:
  - o 90% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 21 miesięcy – HR=0,10 (95% CI: 0,02; 0,44);
  - o 86% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 24 miesiące – HR=0,14 (95% CI: 0,04; 0,48);
- niższą częstotliwością wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu u pacjentów z odpowiedzią całkowitą:
  - o 93% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 21 miesięcy – OR=0,07 (95% CI: 0,01; 0,35), a NNT=3 (95% CI: 2; 5);
  - o 90% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 24 miesiące – OR=0,10 (95% CI: 0,03; 0,39), a NNT=3 (95% CI: 2; 5);
- niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń chorobowych:
  - o 48% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 21 miesięcy – HR=0,52 (95% CI: 0,38; 0,71);
  - o 48% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 24 miesiące – HR=0,52 (95% CI: 0,38; 0,69);
- niższą częstotliwością wystąpienia zdarzeń chorobowych:
  - o 59% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 21 miesięcy – OR=0,41 (95% CI: 0,26; 0,64), a NNT=5 (95% CI: 4; 10);
  - o 62% dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 24 miesiące – OR=0,38 (95% CI: 0,24; 0,60), a NNT=5 (95% CI: 4; 9).

Zgodnie z wynikami badania Gadolin nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem OBI+BEN vs BEN w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite dla okresów obserwacji wynoszącego ok. 21 i 24 miesiące, w przypadku wymienionych okresów nie osiągnięto mediany czasu przeżycia;
- zgon ogółem dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 21 miesięcy;
- zgon z powodu zdarzeń niepożądanych dla okresu obserwacji wynoszącego ok. 24 miesiące;
- częstość występowania istotnej klinicznie poprawy jakości życia;
- czas do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia;
- odpowiedź na leczenie.

### Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania Gadolin stosowanie OBI+BEN vs BEN wiązało się z istotnie statystycznie wyższą o 72% częstotliwością występowania działań niepożądanych ogółem w populacji iNHL – OR=1,72 (95% CI: 1,07; 2,77). Natomiast w okresie follow-up stosowanie OBI+BEN wiązało się z istotnie statystycznie niższą o 55% częstotliwością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji iNHL – OR=0,45 (95% CI: 0,29; 0,70).

Dodatkowo, w zakresie działań niepożądanych istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji uzyskano w przypadku występowania małopłytkowości 3. stopnia. Natomiast istotną statystycznie różnicę na niekorzyść interwencji ocenianej uzyskano dla punktu końcowego dotyczącego zaburzeń układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia ogółem 3. stopnia nasilenia – szansa wystąpienia była prawie 8-krotnie większa (OR=7,70 (95% CI: 1,32; 44,87)).

Zgodnie z ChPL do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą 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.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w ramach bazy EMA-ADRReports (dane do lipca 2017 r.) 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).

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).

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badanie GADOLIN było badaniem otwartym, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego;
- 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 wnioskowanej terapii, względem leczenia bendamustyną, po którym pacjenci podlegali jedynie obserwacji;

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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);
- 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;
- 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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na*



pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W celu oceny użyteczności kosztowej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 25 letnim horyzoncie czasowym, który należy uznać za tożsamy z dożywotnim. Odstąpiono od przedstawienia kosztów z perspektywy wspólnej, gdyż różnią się jedynie nieznacznie (ze względu na brak odpłatności po stronie pacjenta) od kosztów z perspektywy NFZ. Wnioskowaną technologię porównano z monoterapią bendamustyną. Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów.

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

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

Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR), z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio dla porównania:

- bez uwzględniania RSS: 124 317 PLN/QALY;
- z uwzględnieniem RSS: 105 184 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu opłacalności, wynosi z perspektywy NFZ:

- w wariancie bez RSS: 15 907,54 PLN
- w wariancie z RSS: ██████████.

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%.

W analizie probabilistycznej wykazano, że w wariancie uwzględniającym RSS 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 proggu opłacalności.

### Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewność oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny użyteczności kosztowej.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w modelu wnioskodawca przyjął równe 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, chlorowodurek 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.
- 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;
- oszacowanie zużycia obinutuzumabu i bendamustyny w wariancie 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;
- 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;
- 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 analizie klinicznej istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu leczniczego Gazyvaro otrzymano dla działań niepożądanych ogółem, a na korzyść dla występowania małopłytkowości 3. stopnia.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę omawianej technologii nad refundowanym komparatorem, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w 3 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na formę odpłatności, perspektywa wspólna była bardzo zbliżona do perspektywy płatnika publicznego, dlatego też odstąpiono od przedstawiania jej wyników. Liczebność populacji docelowej została wyznaczona na: 97 w 1. roku, 100 w 2. roku, 103 w 3. roku.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, lek Gazyvaro spowoduje zwiększenie wydatków o:

- bez uwzględnienia RSS:
  - w 1. roku – 11,1 mln PLN;
  - w 2. roku – 18,3 mln PLN;
  - w 3. roku – 21,8 mln PLN;
- z uwzględnieniem RSS:
  - w 1. roku – ████████ PLN;
  - w 2. roku – ████████ PLN;
  - w 3. roku – ████████ PLN.

### Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 eksperckiej podane kody można traktować równoważnie z podstawowym kodem. Należy jednak mieć na uwadze, że dane wykorzystane w określeniu wielkości populacji są obciążone 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 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;
- zgodnie z opinią ekspercką uzyskaną przez Agencję, założenie dotyczące 100% przejęcia 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;
- pomimo przedstawienia jedynie wariantu, w którym komparatorem dla wnioskowanej interwencji była bendamustyna, należy zwrócić 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 dawkowanie dla cyklofosfamidu wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. – 3. cyklu. Wg danych NFZ lek ten podaje się w takiej samej częstotliwości w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

W ramach przedstawionego badania, komparator nie do końca odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej, dodatkowo brak jest randomizowanych badań porównujących skuteczność wnioskowanej interwencji z refundowanymi schematami chemioterapii, dlatego też możliwe jest, że przedstawione wyniki nie będą odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego. Wobec powyższego, zasadnym wydaje się, aby oprócz przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na efektach zdrowotnych.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W ramach proponowanych zapisów programu lekowego należy zwrócić uwagę, że 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.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi*

*kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach racjonalizacji wydatków zaproponowano 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.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Ze względu na fakt, że rejestracja produktu leczniczego Gazyvaro została poszerzona w kwietniu 2016 r. o leczenie chłoniaka grudkowego, poniżej przedstawiono wyłącznie rekomendacje opublikowane po tej dacie:

- Alberta Health Service (AHS) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017
- National Health Service (NHS) 2017
- British Society for Haematology (BSH) 2011, aktualizacja 2017
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016a, NICE 2016
- North of Scotland Cancer Network (NOSCAN) 2016.

Ze względu na brak bardziej aktualnych źródeł, w przypadku polskich rekomendacji uwzględniono wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013 r.

Spośród zidentyfikowanych rekomendacji, jedynie dwie – National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 oraz European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 wskazują obinutuzumab jako opcję terapeutyczną II i kolejnych linii leczenia (siła zaleceń, odpowiednio: 2A – jednogłośny 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):
  - Masa węzłowa lub pozawęzłowa  $\geq 7$  cm
  - Zajęcie  $\geq 3$  miejsc węzłowych i każde  $\geq 3$  cm
  - Splenomegalia  $> 16$  cm w badaniu KT
  - Naciekanie/ucisk na narządy
  - Wysiłek 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-mikroglobuliny  $\geq 3$  g/dl
- BNL (ang. British National Lymphoma):
  - Objawy ogólne lub świąd skóry
  - Szybka uogólniona progresja chłoniaka
  - Nacieki w szpiku (Hb  $\leq 10$  g/dl,
  - WBC  $< 3$  g/l, PLT  $< 100$  g/l)
  - Nacieki narządów zagrażający życiu
  - Nacieki nerek lub wątroby
  - Zmiany w kościach.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- 1 pozytywną:
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017
- 1 pozytywną z ograniczeniami:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016 – zgodnie z treścią, pozytywnie odniesiono się do refundacji obinutuzumabu (Gazyvaro) w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii pod warunkiem zmniejszenia niepewności dotyczącej użyteczności kosztowej;
  - NICE 2017 – zarekomendował refundację terapii OBI + BEN oraz terapii podtrzymującej OBI pod warunkiem dalszego gromadzenia danych dot. skuteczności na podstawie trwającego badania GADOLIN przez wnioskodawcę.
- 1 negatywną:
  - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2017 – rekomendacja była negatywna ze względu na zbyt wysoki ICUR.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Gazyvaro jest refundowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Austria, Dania, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja. W tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Grecja. We wszystkich tych krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.07.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.284.2017.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku GAZYVARO (obinutuzumab) kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku GAZYVARO (obinutuzumab) kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”
2. Raport nr OT.4351.24.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”. Analiza weryfikacyjna