

AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI

2017 -09- 07

Sekretariat Główny

lp. z kontrwpt.
liczba zał. 695

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.24.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Małgorzata Budasz-Świdarska, Market Access Lead Roche Polska

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej OT.4351.24.2017
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Brak.

Jestem świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

7.09.2017 r. M. Budhox-Sambelke

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.3.2.	<p>Uwaga Agencji: <i>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 błędu za nieznanne.</i></p> <p>Kwestia ta została wskazana przez wnioskodawcę w ograniczeniach analizy: „Badanie GADOLIN to badanie otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego” (strona 405 analizy klinicznej, AKL).</p> <p>Badanie GADOLIN jest badaniem otwartym. 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 pierwszorzędownego punktu końcowego). Należy zauważyć, że w badaniu GADOLIN ocena większości punktów końcowych została wykonana przez zaślepiony niezależny komitet. Dodatkowo, m.in. dla czasu wolnego od progresji choroby (PFS), wykonano dodatkową ocenę przez badaczy. Jak wskazano w dokumencie NICE 2016, również ocena wyników TK była prowadzona w badaniu przez niezależny komitet, dlatego w ocenie ERG ryzyko błędu systematycznego w przypadku odpowiedzi na leczenie na podstawie wyników TK jest minimalne. Analizowane punkty końcowe badania GADOLIN oceniano w sposób hierarchiczny. W pierwszej kolejności oceniana była istotność statystyczna różnic między grupami w zakresie PFS, który to parametr został określony jako pierwszorzędowny punkt końcowy w badaniu GADOLIN. Innymi ocenianymi punktami końcowymi w badaniu były: odpowiedź na leczenie (CR+PR), przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolnego od choroby (DFS), czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). Ocena dla zdecydowanej większości punktów końcowych, w tym przede wszystkim dla PFS, ale i kolejnych w hierarchii punktów końcowych, tj. CR+PR, OS, DFS, EFS prowadzona była przez niezależny komitet badawczy. W związku z tym należy podkreślić, że w przypadku PFS, OS czy CR+PR, ryzyko błędu systematycznego związanego z brakiem zaślepienia należy uznać za znikome.</p> <p>Ponadto w dokumencie NICE 2016 dla leku obinutuzumab wskazano, że z powodów praktycznych lub etycznych, natura leków cytotoksycznych wykluczała zaślepienie (działania niepożądane, sposób podania leku), gdyż w trakcie terapii wymagane jest monitorowanie i dostosowanie dawkowania.</p>
Rozdział 4.1.3.2.	<p>Uwaga Agencji: <i>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.</i></p> <p>W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy wskazano, iż klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaka grudkowego (FL) wykonywana jest w oparciu o skalę Ann Arbor, a nie zgodnie z klasyfikacją patomorfologiczną. Zgodnie z opisem przedstawionym w APD wnioskodawcy, opracowanym m.in. na podstawie wytycznych PTOK 2013 (Tabela 2, strona 22 APD), klasyfikacja 1-3a odnosi się do oceny patomorfologicznej chłoniaka grudkowego w zależności od liczby centroblastów w polu widzenia, a nie stopnia zaawansowania choroby zdefiniowanego w kryteriach włączenia do programu lekowego „Leczenia chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD10 C82.0, C82.1, C82.7)”. Chłoniak grudkowy G1 i G2 charakteryzuje się powolnym i nawrotowym przebiegiem. Chłoniaki G3b, zbudowane są z litego nacieku centroblastów, a z punktu widzenia klinicznego wykazują agresywny przebieg przypominający chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Natomiast odmiana G3a wykazuje histologicznie i klinicznie cechy pośrednie. Podtypy G1-G3a uznaje się za chłoniaki indolentne, zaś postać G3b jest uważana za agresywną. W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym. Leczenie chorych na FL jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby określanego według skali Ann Arbor, która nie jest tożsama z klasyfikacją patomorfologiczną. Dlatego też u chorych z rozpoznaniem FL niezbędne jest określenie stopnia zaawansowania według skali Ann Arbor (klasyfikację przedstawiono w tabeli poniżej). Jak wskazano w polskich wytycznych PTOK 2013, większość chorych w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę (w stopniu III lub IV według skali Ann Arbor), a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I-II.</p>

Tabela
Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków według skali Ann Arbor

Stopień	Definicja
I, IE	Zajęcie jednej okolicy limfatycznej lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej.
II, IIE	Zajęcie dwóch lub więcej okolic limfatycznych po tej samej stronie przepony lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej oraz zmiany węzłowe po tej samej stronie przepony.
III, IIIE, IIIS	Zajęcie okolic limfatycznych po obu stronach przepony, także ograniczone zajęcie narządu lub okolicy pozalimfatycznej, także zajęcie śledziony.
IV	Rozlane lub uogólnione zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych z lub bez zajęcia okolic limfatycznych.
A	Brak objawów systemowych.
B	Objawy systemowe: gorączka, poty nocne, utrata 10% masy ciała

Opierając się na klasyfikacji zaawansowania choroby według skali Ann Arbor, dane demograficzne dla badania GADOLIN, przedstawione w AKL wnioskodawcy (strona 449), jednoznacznie wskazują, że wśród chorych na chłoniaka grudkowego uczestniczących w badaniu GADOLIN, zdecydowaną większość stanowili chorzy w III-IV stopniu zaawansowania według skali Ann Arbor (w grupie badanej 78,1%, a w grupie kontrolnej 77,0%). Zatem stopień zaawansowania choroby u pacjentów włączanych do badania GADOLIN odpowiada stopniowi zaawansowania choroby u pacjentów, którzy w praktyce będą mogli zostać włączeni do programu lekowego „Leczenia chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD10 C82.0, C82.1, C82.7)”.

Uwaga Agencji: 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).

W celu określenia aktualnej praktyki klinicznej leczenia FL przeprowadzono badania ankietowe, mające na celu określenie schematów postępowania terapeutycznego w ramach standardowej terapii w leczeniu pacjentów z opornym i/lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym oraz częstości ich zastosowania. Na podstawie zgromadzonych informacji, można wnioskować, że po zakończeniu terapii indukcyjnej u chorych wykazujących odpowiedź na leczenie prowadzi się rutynowo obserwację (4 ekspertów klinicznych spośród 5 potwierdza, że dotyczy to 100% chorych).

Rozdział 4.1.3.2.

Ponadto odnalezione wytyczne postępowania klinicznego potwierdzają, że rutynowo po zakończeniu terapii indukcyjnej u chorych stosuje się obserwację:

- NCCN 2017: „Po zastosowaniu terapii należy u chorych ocenić odpowiedź na leczenie na podstawie badania TK. W przypadku odpowiedzi na leczenie należy zastosować obserwację (kategoria 1) lub terapię konsolidującą lub podtrzymującą. Chorych należy monitorować (badania laboratoryjne co 3-6 mies. przez 5 lat, TK co 6 mies. przez 2 lata). W przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy ponownie ocenić obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia i w przypadku braku wskazań obserwować chorego, a w przypadku obecności wskazań należy wdrożyć II lub kolejną linię leczenia, rozważyć udział w badaniu klinicznym lub miejscową radioterapię.
- SEOM 2015: „(...) Dobór II linii leczenia zależy od skuteczności terapii stosowanej uprzednio, czasu do wystąpienia nawrotu choroby, wieku chorego oraz oceny histologicznej w czasie nawrotu. U chorych bezobjawowych można zastosować strategię obserwacji (ang. *wait and see*) [I,A].”

Schemat badania GADOLIN obejmował: w leczeniu indukcyjnym (6 cykli) zastosowanie obinutuzumabu w skojarzeniu z bendamustyną (w porównaniu do monoterapii bendamustyną), a następnie w leczeniu podtrzymującym (do 2 lat) monoterapię obinutuzumabem (w porównaniu do obserwacji). Schemat badania GADOLIN skonstruowano zatem zgodnie z obowiązującą, aktualną praktyką kliniczną oraz międzynarodowymi wytycznymi postępowania klinicznego w tym zakresie. Ponadto należy zauważyć, że lek Gazyvaro

	<p>znajduje się w obrocie już od ponad 3 lat. Protokoły badań klinicznych III fazy, na podstawie których lek ten został zarejestrowany (najpierw w leczeniu CLL, a następnie FL) zostały opracowane 7 i więcej lat temu, zatem leczenie wspomagające stosowane w fazie podtrzymania w tych badaniach oparte było o ówczesny stan wiedzy, który pozostaje nadal aktualny i zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej. Warto podkreślić, że leczenie bendamustyną jest ograniczone czasowo z uwagi na wykazaną skumulowaną toksyczność tej terapii, dlatego międzynarodowe wytyczne postępowania klinicznego nie zalecają stosowania bendamustyny w fazie podtrzymującej.</p> <p>Ponadto w analizie ekonomicznej (AE) uwzględniono, iż w ramieniu komparatora chorzy po terapii bendamustyną, u których nie doszło do progresji choroby, byli poddani obserwacji (nie otrzymywali aktywnego leczenia).</p>
Rozdział 4.2.1.1.	<p>Uwaga Agencji: <i>Odnosząc się do uwagi zamieszczonej w analizie wnioskodawcy (informacja zamieszczona pod Tabelą 24), iż wynik HR dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące jest istotny statystycznie według NICE 2016, należy zwrócić uwagę na informację zamieszczoną w danych uzyskanych od wnioskodawcy. Zaznaczono w niej, iż nie można stwierdzić, iż wynik HR (0,62 (95% CI: 0,39, 0,98) jest istotny statystycznie, ze względu na metodologię statystyczną obraną w badaniu, polegającą na hierarchiczności testowania punktów końcowych: PFS, PR, CR, a następnie OS. Ponieważ część testów hierarchicznych nie osiągnęła istotności statystycznej, wynik dla OS został uznany za eksploracyjny i 95% CI i wartość p dla OS nie mogą być interpretowane.</i></p> <p>Dostępne wyniki w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych potwierdzają, że obinutuzumab, stosowany w leczeniu opornego i/lub nawrotowego chłoniaka grudkowego, wykazuje wysoką skuteczność kliniczną i korzystną relację korzyści do ryzyka działań niepożądanych.</p> <p>W badaniach klinicznych, szczególnie w onkologii, zakłada się zwykle, że w przypadku każdego nowo zarejestrowanego leku należy wykazać jego korzystny wpływ na całkowity czas przeżycia. Należy mieć jednak na uwadze, że OS jest jedynie miarą czasu, który upłynął od momentu randomizacji w badaniu do zgonu. Ponieważ po zakończeniu leczenia ocenianą interwencją, pacjent może otrzymywać kolejne terapie jeszcze przez kilka lat, wynik w postaci OS nie mówi nic o tym, jaka część uzyskanego efektu jest wynikiem zastosowania ocenianej interwencji. Ponadto zastosowane leczenie może być inne u pacjenta w ramieniu interwencji, a inne w grupie komparatora, a dodatkowo, różnić się istotnie w obrębie poszczególnych chorych w danej grupie. Powyższe czynniki znacznie utrudniają analizę i precyzyjne wskazanie, która z zastosowanych terapii w największym stopniu wpływa na całkowity czas przeżycia. W przypadku przełomowych terapii, gdy oczekiwany czas przeżycia będzie bardzo długi, wykazanie istotności różnic OS wymaga wielu lat oczekiwania na wyniki badania klinicznego. Tymczasem wyniki PFS można uzyskać znacznie wcześniej i jeżeli będą korzystne, na tej podstawie nowa terapia może zostać udostępniona chorym znacznie wcześniej.</p> <p>Zdefiniowanym jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania <i>GADOLIN</i> jest właśnie PFS. Biorąc pod uwagę charakter choroby, w której obserwujemy naprzemienne okresy remisji i nawrotu PFS jest najważniejszym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia. PFS, jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, a co za tym idzie daje szansę na szybszą dostępność dla pacjentów do skuteczniejszych opcji terapeutycznych w porównaniu do obowiązującego standardu leczenia. Już w 2007 roku FDA uznała, że PFS może być podstawą rejestracji leku, jeżeli korzyść w tym zakresie została wykazana w randomizowanym badaniu klinicznym, poddanym niezależnej ocenie. W związku z powyższym PFS powinien być uznany za klinicznie istotny punkt końcowy. Natomiast w wytycznych EMA z 2012 roku, dotyczących oceny punktów końcowych analizowanych w badaniach klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w chorobach nowotworowych wskazano, że akceptowalnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi są OS, PFS czy DFS. Wydłużenie PFS/DFS uważane jest za korzystne dla chorego. Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego zależy od profilu bezpieczeństwa leku, ale należy także rozważyć oczekiwaną długość przeżycia chorych po progresji choroby, dostępne kolejne linie leczenia czy częstość występowania rozpatrywanej jednostki chorobowej. Jeśli PFS/DFS został wskazany jako pierwszorzędowy punkt końcowy, to OS powinien stanowić drugorzędowy punkt końcowy. Jeśli OS oceniany jest jako drugorzędowy punkt końcowy, szacowany wpływ terapii powinien udowadniać brak znaczącego negatywnego wpływu ocenianej technologii w zakresie tego punktu końcowego (trend w kierunku potwierdzenia hipotezy <i>superiority</i>). W sytuacjach, gdy oceniana technologia wykazuje znaczący wpływ na PFS lub gdy występuje długi oczekiwany czas przeżycia chorych po progresji i/lub gdy profil bezpieczeństwa technologii jest zdecydowanie korzystny, dokładne oszacowanie OS może nie być konieczne do zatwierdzenia leku.</p> <p>Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Wynik HR (0,62 (95%CI: 0,39, 0,98), powinien być interpretowany jako istotny statystycznie. Ze względu na metodologię statystyczną obraną w protokole badania <i>GADOLIN</i> założono, iż w przypadku braku różnic między grupami dla któregośkolwiek z punktów końcowych zamieszczanych wyżej w hierarchii (PFS, odpowiedź na leczenie), analiza OS będzie traktowana jako eksploracyjna,</p>

	<p>w związku z czym, nie było możliwe oparcie wnioskowania w analizie klinicznej o przedział ufności i p-wartość dla OS.</p> <p>Ponadto hierarchiczna ocena istotności statystycznej punktów końcowych w badaniu <i>GADOLIN</i> nie została zakwestionowana przez NICE. Warto jednak zwrócić uwagę, że opis zamieszczony pod tabelą dotyczącą OS (strona 145-146 AKL), wskazuje, że w publikacji NICE 2016 stwierdzono, że wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych w grupie badanej jest istotne klinicznie, a nie istotne statystycznie jak wskazano w AWA.</p>
Rozdział 4.3	<p>Uwaga Agencji: 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.</p> <p>Należy zauważyć, że w przeglądzie HSO LBI-HTA analizowano dane z badania <i>GADOLIN</i> inne od tych, które przedstawione zostały w raporcie HTA. Analiza kliniczna bazuje na zaktualizowanych danych m.in. dla PFS i OS, zaczerpniętych z abstraktu konferencyjnego <i>Cheson 2016</i> z datą odjęcia danych 1 kwietnia 2016 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 31,8 miesięcy).</p> <p>Kwestia dojrzałości danych została poruszona m.in. w opublikowanej 30 sierpnia 2017 roku rekomendacji NICE dla obinutuzumabu w opornym i/lub nawrotowym chłoniaku grudkowym. W swojej rekomendacji NICE wziął pod uwagę zarówno dane kliniczne dla OS z datą odjęcia maj 2015 roku oraz zaktualizowane dane z kwietnia 2016 roku. W rekomendacji NICE wskazano, iż komitet uznał, że dane z kwietnia 2016 roku są spójne z analizą z maja 2015 roku i wszystkie dane mogą posłużyć do podjęcia decyzji. W rekomendacji wskazano, że terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego jest efektywna klinicznie w zakresie PFS w porównaniu do bendamustyny stosowanej w monoterapii u chorych na FL, jednak wielkość korzyści z tej terapii w odniesieniu do OS pozostaje niejasna. Dostępne dane były jednak wystarczające dla NICE do wydania pozytywnej rekomendacji dla obinutuzumabu w leczeniu opornego i/lub nawrotowego chłoniaka grudkowego.</p> <p>Ponadto CADTH wydał 2 czerwca 2017 roku pozytywną rekomendację dla terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na FL. W rekomendacji podkreślono, że komitet był usatysfakcjonowany korzyścią kliniczną wynikającą z zastosowania terapii obinutuzumabu (w zakresie poprawy PFS i OS, korzystnego profilu bezpieczeństwa oraz utrzymania na tym samym poziomie jakości życia chorych).</p> <p>Reasumując, terapia Gazyvaro wpływa korzystnie na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (w grupie badanej mediana nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła ona 53,9 miesięcy), • wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu według zaktualizowanych danych z datą odjęcia 1 kwietnia 2016 roku, mediana PFS w ocenie badacza wynosiła u chorych na FL 25,3 miesięcy w grupie badanej oraz 14 miesięcy w grupie kontrolnej (wartości parametru HR i przedziału ufności wskazują, że w populacji FL ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu zostało istotnie statystycznie zmniejszone o 48% wśród chorych stosujących Gazyvaro w porównaniu do grupy kontrolnej), • wydłużenie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (odpowiednio u chorych na FL mediana nie została jeszcze osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wynosiła około 12 miesięcy), • wydłużenie czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia (u chorych z populacji ogólnej mediany wynosiły odpowiednio 8 miesięcy w grupie badanej i 4,6 miesiąca w grupie kontrolnej, różnica istotna statystycznie). Przedstawione w badaniu krzywe czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia rozdzielały się przez ponad 18 miesięcy, co wskazuje na utrzymujący się korzystny wpływ wynikający z zastosowania terapii Gazyvaro.
Rozdział 13	<p>Uwaga Agencji: wnioskodawca nie przedstawił informacji o dodatkowym monitorowaniu leku pod względem bezpieczeństwa przez EMA.</p> <p>W AKL wnioskodawcy wskazano (strona 402) wszystkie zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem obinutuzumabu, przedstawione przez EMA. W dokumencie <i>EMA 2016</i> wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Gazyvaro stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w ramach</p>

	<p>leczenia podtrzymującego u chorych na FL, 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, oceniany jest jako korzystny.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że aktualne wytyczne Agencji zalecają szeroką ocenę bezpieczeństwa, wykraczającą poza zakres badań uwzględnianych w przeglądzie systematycznym skuteczności klinicznej, należy zwrócić uwagę, że lek Gazyvaro znajduje się w obrocie już od ponad 3 lat, co oznacza, że od tego czasu gromadzone są dane na temat profilu bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Lek Gazyvaro zastosowany został u ponad 17,5 tys. chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz u blisko 5 tys. chorych w warunkach kontrolowanych badań klinicznych. W posiadaniu instytucji odpowiedzialnych za monitorowanie i bezpieczeństwo produktów leczniczych dostępne są dokumenty PSUR („periodic safety updated report”) obejmujące najbardziej aktualne dane, na podstawie których stosunek korzyści do ryzyka stosowania obinutuzumabu należy ocenić niezmiennie jako pozytywny względem oceny EMA. Do tej pory nie było konieczności podejmowania żadnych działań związanych z bezpieczeństwem leku. Profil bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest spójny z profilem bezpieczeństwa wynikającym z ChPL, niezmiennie wskazując na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka zastosowania leku Gazyvaro.</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że produkt leczniczy Gazyvaro od lipca 2016 r. jest refundowany w Polsce we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (CLL).</p>
Rozdział 5.3.2.	<p>Uwaga Agencji: <i>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 erytropeotyny.</i></p> <p>W związku z dostępnością dużej liczby opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w ramach BSC, w AE posłużono się ankietą przeprowadzoną wśród ekspertów i na jej podstawie wybrano opcje najczęściej stosowane w praktyce klinicznej. Stosowanie lekeranu, deksametazonu, erytropeotyny oraz leczenia żywieniowego w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) zostało wskazane zaledwie przez jednego eksperta spośród siedmiu, co świadczy o niewielkim udziale powyższych terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej. W związku z tym koszt technologii stosowanych u chorych poniżej 5% można uznać za pomijalny.</p> <p>W opinii ekspertów leczenie żywieniowe może być stosowane zaledwie u 2,5% chorych, co w przeliczeniu na pełną populację, której dotyczy analiza, oznacza miesięczny koszt ok. 79 PLN. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że powyższy koszt będzie naliczany w obydwu ramionach modelu. Ponadto niniejsza technologia została uwzględniona w terminalnej fazie choroby. Z opinii ekspertów wynika, że niniejsze świadczenie w terminalnej fazie choroby może być stosowane przez ok. 4 miesiące. Uwzględnienie dodatkowego leczenia żywieniowego w ramach BSC (bez ograniczenia czasowego) zwiększyło wynik ICUR o zaledwie ok. 1%, zatem nie wpływa na wnioskowanie z analizy.</p>
Rozdział 6.3.1.	<p>Uwaga Agencji: <i>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 dawkowanie dla cyklofosfamidu wynosi 25 mg/m² w dniach 1. – 3. cyklu. Wg danych NFZ lek ten podaje się w takiej samej częstotliwości w dawce 30 mg/m²...</i></p> <p>Dawkowanie w schemacie FC, uwzględnione w analizie wpływu na budżet (BIA), zaczerpnięto z monografii dla tego schematu opublikowanego przez CCO (Cancer Care Ontario) w 2016 roku. W przypadku wprowadzenia do modelu zmian wynikających z treści zarządzenia Prezesa NFZ, wyniki analizy BIA w scenariuszu dodatkowym przeprowadzonym w ramach analizy wrażliwości, wzrosły o 0,01%. Zatem ich wpływ na wyniki analizy należy uznać za znikomy.</p>

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)