



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Gazyvaro (obinutuzumab)

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego
obinutuzumabem (ICD-10 C82)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.13.2018

Data ukończenia: 12 lipca 2018 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 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AE / AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphocytic leukemia)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AML	ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia)
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b/d	brak danych
BEN	bendamustyna
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (best overall response)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
CHOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita (complete response)
CS	zaawansowanie kliniczne (clinical stage)
CSS	czterostopniowa skala zaawansowania dławicy piersiowej opracowana przez Canadian Cardiovascular Society
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CVP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
CZN	cena zbytu netto
DFS	przeżycie wolne od choroby, tj. czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej CR lub BOR do wystąpienia u chorego progresji choroby lub zgonu (disease-free survival)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń chorobowych tj. czas od randomizacji do progresji, nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwichłoniakowej (event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FACT-LYM	kwestionariusz Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Lymphoma
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FL	chłoniak grudkowy (follicular lymphoma)

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAS	Haute Autorité de Santé
HBcAb	przeciwciało przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (hepatitis B virus core antigen)
HBsAg	antygen powierzchniowy HBV (hepatitis B virus surface antigen)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDMC	niezależna komisja monitorowania danych (Independent Data Monitoring Committee)
iNHL	przewlekłe chłoniaki nieziarnicze (indolent non-Hodgkin lymphoma)
INV	w ocenie badacza (Investigator)
IRC	w ocenie niezależnej komisji (Independent Review Committee)
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.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRD	choroba resztkowa (minimal residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie osiągnięto
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (non-small-cell lung cancer)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMR	rezonans magnetyczny (nuclear magnetic resonance)
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)
NYHA	czynnościowa klasyfikacja New York Heart Association
OBI	obinutuzumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PD	progresja choroby (progressive disease)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto

PML	postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
R-CHOP	schemat chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SLL	chłoniak z małych limfocytów (Small Lymphocytic Lymphoma)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TTNALT	czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu (time to new anti-lymphoma treatment)
TTOT	czas pomiędzy rozpoczęciem leczenia a ostatnim podaniem (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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WM	makroglobulinemia Waldenströma (Waldenström's Macroglobulinemia)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Scale
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
WZW typu B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW typu C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
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.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	81
14.	Źródła.....	82
15.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.05.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1404.2017.26.PP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

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

▪ Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie 1. linii 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 dla pacjenta
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barall-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.05.2018 r., znak PLR.4600.1404.2017.26.PP (data wpływu do AOTMiT 10.05.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Gazyvaro (obinutuzumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. 40 ml, kod EAN: 5902768001105 w ramach programu lekowego „**Leczenie 1 linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem**”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.06.2018 r., znak OT.4331.13.2018.AZa.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.07.2018 r., pismem z dnia 04.07.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez Agencję zostały następujące analizy:

- Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0. [redacted] [redacted] Warszawa, 18.10.2017 r.;
- Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza kliniczna, Wersja 1.0. [redacted] [redacted] Warszawa, 18.10.2017 r.;
- Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0. [redacted] [redacted], Warszawa, 18.10.2017 r.;
- Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Aneks do analizy ekonomicznej. [redacted] [redacted], Warszawa, 02.07.2018 r.;
- Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0. [redacted] [redacted], 18.10.2017 r.;
- Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Aneks do analizy wpływu na system ochrony zdrowia. [redacted] [redacted], Warszawa, 02.07.2018 r.
- Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0. [redacted] [redacted], Warszawa, 18.10.2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

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 roztworu do infuzji, po 1000 mg proszku oraz 1 fio ka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105
Kod ATC	L01XC15
Substancja czynna	obinutuzumab
Wnioskowane wskazanie	Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym.
Dawkowanie	<p>ChPL</p> <p><u>Pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym</u> <i>Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią)</i> Gazyvaro należy podawać z chemioterapią według następującego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Sześć 28-dniowych cykli w skojarzeniu z bendamustyną lub o Sześć 21-dniowych cykli w skojarzeniu z CHOP, a następnie 2 dodatkowe cykle leczenia produktem leczniczym Gazyvaro w monoterapii lub o Osiem 21-dniowych cykli w skojarzeniu z CVP. <p><i>Leczenie podtrzymujące</i> U pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie indukcyjne produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP lub bendamustyna) powinno się kontynuować podawanie dawki 1000 mg produktu Gazyvaro w monoterapii jako leczenie podtrzymujące raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).</p>
	<p>Wnioskowany program lekowy</p> <p><i>Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią)</i> Cykl 1: Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1, 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. Cykle 2-6 lub 2-8 (w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii): Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 cykli.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące</i> Obinutuzumab w dawce 1000 mg w monoterapii podaje się raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby.</p>
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Obinutuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym, glikozylowanym przeciwciałem monoklonalnym typu II, skierowanym przeciwko antygenowi CD20 podklasy IgG1. Lek otrzymuje się metodą inżynierii genetycznej. Działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego 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. antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) i fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP), co wykazano w badaniach nieklinicznych. Ponadto, w warunkach in vivo, jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. complement dependent cytotoxicity, 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, wniosek refundacyjny

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23 lipca 2014 r. – pierwsza rejestracja 20 września 2017 r. – rejestracja wnioskowanego wskazania (EMA/H/C/2799/III/16, decyzja (2017)6426 z 18/09/2017)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) 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.</p> <p>Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL) Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym.</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 sierocego	EMA: TAK - 19 czerwca 2015 r. (decyzja nr: EU/3/15/1504) FDA: TAK - 15 kwietnia 2015 r.* (nazwa handlowa: Gazyva)
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

* <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opa/detailedIndex.cfm?cfgridkey=473415> (data dostępu 19.06.2018 r.)

Źródło: ChPL Gazyvaro, EMA, FDA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Gazyvaro (obinutuzumab) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji w leczeniu chłoniaka grudkowego – (w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym) u pacjentów, 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 (w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”).

Produkt leczniczy Gazyvaro podlegał także ocenie w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.

Szczegóły wydanych stanowisk Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji prezentuje tabela poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące Gazyvaro

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 roku	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Obinutuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi CD20. Stanowi on modyfikację przełomowego leku, jakim był rytuksymab, osiągniętą przez zastosowanie innego rodzaju przeciwciała monoklonalnego, co teoretycznie powinno zwiększyć jego cytotoksyczność. Lek znajduje zastosowanie u chorych opornych na rytuksymab. Dowody naukowe w postaci 1 randomizowanego badania są wciąż niewystarczające. Brakuje dowodów na długoterminową skuteczność terapii. Ta grupa chorych może wciąż korzystać z innych schematów chemioterapii. Lek jest wprawdzie efektywny kosztowo, ale jego potencjalny wpływ na budżet płatnika publicznego jest duży.</p>
Rekomendacja nr 52/2017 z dnia 13 września 2017 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) 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.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>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.</p>
w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”	
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2015 z dnia 6 lipca 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) 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>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 60/2015 z dnia 6 lipca 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) 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.</p> <p>Analizy wnioskodawcy ze względu na dobór technologii alternatywnych przedstawionych do porównania nie przedstawiają całego spektrum terapii dostępnych we wnioskowanym wskazaniu.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa, 1148.0 Obinutuzumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

--	--



3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie – program lekowy „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”

Program lekowy	„Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”
Dawkowanie	<p><u>Chłoniak złośliwy typu grudkowego wymagający leczenia – leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią)</u> <i>Cykl 1</i> Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1, 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. <i>Cykle 2-6 lub 2-8 (w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii)</i> Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 cykli. <u>Chłoniak złośliwy typu grudkowego – leczenie podtrzymujące</u> Obinutuzumab w dawce 1000 mg w monoterapii podaje się raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby.</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia kwalifikowani są wcześniej nieleczeni pacjenci z chłoniakiem grudkowym spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 roku życia; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany chłoniak grudkowy (stadium II bulky, III i IV wg Ann Arbor); 3) stan ogólny według WHO 0 – 2.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) czynne zakażenie HBV lub HCV; 2) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium; 3) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium; 4) niewydolność krążenia wg skali NYHA > II; 5) niewydolność wieńcowa w skali CSS > II; 6) inne czynne, ciężkie zakażenia; 7) ciąża.
Wykaz badań przy kwalifikacji	<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem mikroskopowym; 2) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi); 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, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA; 5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-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 z rozmazem mikroskopowym; 2) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 3) stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) stężenie sodu w surowicy krwi; 5) stężenie potasu w surowicy krwi; 6) aktywność AST, ALT; 7) stężenie bilirubiny w surowicy krwi. <p>Badanie przeprowadzane w przypadku podejrzenia progresji choroby, jednak nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia lub po zakończeniu leczenia indukcyjnego:</p>

	1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).
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 6-8 cykli w zależności od zastosowanej chemioterapii, 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 powłok narządowych 4. stopnia, związanych z leczeniem obinutuzumabem; 3) progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia; 4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); 5) czynne zakażenie HBV lub HCV; 6) ciąża.

Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w Rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna oraz [redacted]

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [redacted].

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

Klasyfikacja patomorfologiczna

W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów/dużych transformowanych komórek, których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Komórki obu typów tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL. Dominującymi komórkami nacieku nowotworowego są centrocyty, ale obecność centroblastów jest patognomoniczna dla prawidłowego rozpoznania. Wyróżniono FL o stopniu złośliwości niskim (G1 i G2) lub wysokim (G3a i G3b) w zależności od liczby centroblastów widocznych w preparacie histologicznym w dużym powiększeniu mikroskopu świetlnego (szczegóły przedstawione w tabeli poniżej).

Tabela 6. Stopniowanie patomorfologiczne chłoniaka grudkowego (wg WHO) [Harris 2008]

Architektonika nacieku chłoniakowego	Stopień (Grade)	Definicja
Grudkowy (Układ grudkowy stanowi > 75%)	Stopień niski (ang. low-grade)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
	Stopień 1 /G1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Grudkowy i rozlany (Układ grudkowy stanowi 25–75%)	Stopień 2 /G2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Grudkowy ogniskowo (Układ grudkowy stanowi < 25%)	Stopień wysoki (ang. high-grade)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
	Stopień 3A /G3a	Obecne centrocyty
	Stopień 3B /G3b	Obecne wyłącznie centroblasty lub immunoblasty
*Rozlany (Układ grudkowy stanowi 0%)		

* układ nacieku rozlany musi zawierać centrocyty, a komórki nowotworowe muszą wykazywać typowy immunofenotyp dla FL lub t(14;18); pola z naciekiem rozlanym zawierające > 15% centroblastów należy rozpoznać jako chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością FL (FL w stopniu 1–2, 3A lub 3B)

HPF – pole widzenia w mikroskopie przy użyciu obiektywu 40x

Źródło: Harris 2008, Paszkiewicz-Kozik 2011

Klasyfikacja wg Ann Arbor (zaawansowanie kliniczne)

Stopień zaawansowania klinicznego choroby ocenia się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (szczegóły przedstawione w tabeli poniżej).

Tabela 7. Zaawansowanie kliniczne (CS) chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji Ann Arbor [Szczeklik 2013]

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°C) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata >10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 m-cy
 E – zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE
 X – duża masa nowotworu (*bulky disease*)
 S – przerzuty w śledzionie

Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.

CS – zaawansowanie kliniczne (clinical stage)

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 [Malenda 2014]

FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Stadium III–IV	Zajęcie szp ku kostnego
Hb < 12,0 g/dl	Hb < 12,0 g/dl
Liczba zajętych okolic węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
LDH > górnej granicy normy	β2-mikroglobulina > górnej granicy normy

Hb (haemoglobin) — hemoglobina; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa

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. Roczną 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 nieziarnicznych grudkowych (C82) na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawiono w Rozdziale 3.3. *Liczebność populacji wnioskowanej* niniejszej AWA.

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 heterogenny (tabela poniżej). 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 9. 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 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.

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane KRN

Tabela 10. Liczba zachorowań oraz zgonów w Polsce - kod ICD-10: C82 (wraz z rozszerzeniami)

Wskaźnik epidemiologiczny	2008 r.	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.
Zachorowania	247	296	343	310	352	385	427	472
Zgony	170	143	141	132	120	125	144	178

Źródło: dane Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

Dane NFZ

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodu ICD-10: C82 (jako rozpoznanie główne) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD-10: C82 (określone u pacjentów jako rozpoznanie główne) w latach 2012-2017 [źródło: dane NFZ otrzymane dnia 02.07.2018 r.]

rok realizacji	liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym C82 (z rozszerzeniami)	liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym C82 (z rozszerzeniami) - nowi pacjenci	liczba nowo włączonych pacjentów do leczenia RTX w ramach programu lekowego: "Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)" z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym C82 (z rozszerzeniami)
2012	6 016	2 337	323
2013	5 993	2 251	356
2014	5 779	2 071	310
2015	5 925	2 162	299
2016	5 797	1 953	306
2017	5 727	1 825	362

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 2 z nich.

Tabela 12. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski			
Chłoniak grudkowy	„ok. 2 000”	„472”	„40%”
Chłoniak grudkowy z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego	„ok. 400”	„180”	„60%”
Prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz			
Chłoniak grudkowy	„ok. 3700-4000”	„400-450”	„30%”
Chłoniak grudkowy z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego	„ok. 3000”	„ok. 300”	„40%”

Biorąc pod uwagę rozbieżności pomiędzy powyższymi odpowiedziami ekspertów należy wyjaśnić, że wydaje się, że Prof. dr hab. n. med. J. Walewski odnosił się do pacjentów z FL **wymagających leczenia**, natomiast Prof. dr hab. n. med. D. Wołowicz uwzględniał również chorych podawanych strategii „**watch and wait**”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- Guidelines International Network (GIN);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.06.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na fakt, że rejestracja produktu leczniczego Gazyvaro została poszerzona o wnioskowane wskazanie w wrześniu 2017 r. (EMA/H/C/2799/III/16, decyzja (2017)6426 z 18/09/2017), 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.

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. Leczenie pierwszej linii pacjentów z chłoniakiem grudkowym (stadium II z <i>bulky tumor</i> oraz III–IV według Ann Arbor)</p> <p>Rycina 1. Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego w stadium II z <i>bulky tumor</i> oraz III–IV według Ann Arbor</p> <p>allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR - całkowita remisja; IF-RT - radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych; KT – tomografia komputerowa; NR - brak odpowiedzi; PR - częściowa remisja; R - rytuksymab; R-B - rytuksymab, bendamustyna; R-CCdA - rytuksymab, cyklofosfamid, kładrybina; R-CHOP - rytuksymab, doksorubicyna, Winkrystyna, prednizon; R-CVP - rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; R-F - rytuksymab, fludarabina; R-FC - rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; RIC - kondycjonowanie o zredukowanej intensywności; RIT - radioimmunoterapia</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>						
<p>NCCN 2018 (USA)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy diagnozy i leczenia chłoniaków z komórek B, w tym chłoniaków grudkowych. Jeżeli nie wskazano inaczej, siła zaleceń ma kategorię 2A.</p> <p>Leczenie I linii FL</p> <ul style="list-style-type: none"> Sugerowane leczenie: <table border="1" data-bbox="453 1391 1445 1854"> <tr> <td data-bbox="453 1391 703 1570"> <p>Preferowane schematy 1 linii leczenia (kolejność alfabetyczna)</p> </td> <td data-bbox="703 1391 1445 1570"> <ul style="list-style-type: none"> CHOP / CVP / BEN + obinutuzumab CHOP / CVP / BEN + rytuksymab <p>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomid + rytuksymab (kategoria 2B) Rytuksymab (4 dawki - 375 mg/m²) (w przypadku guza o małej masie) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="453 1570 703 1709"> <p>Leczenie podtrzymujące lub przedłużone dawkowanie po 1 linii (opcjonalnie)</p> </td> <td data-bbox="703 1570 1445 1709"> <ul style="list-style-type: none"> Podtrzymanie obinutuzumabem Podtrzymanie rytuksymabem (kategoria 1) Ibrytomab tiuksetanu (kategoria 2B) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="453 1709 703 1854"> <p>Pacjenci starsi lub niedołążni</p> </td> <td data-bbox="703 1709 1445 1854"> <ul style="list-style-type: none"> Rytuksymab (4 dawki - 375 mg/m²) (preferowany) Chlorambucyl +/- rytuksymab Cyklofosfamid +/- rytuksymab Ibrytomab tiuksetanu (kategoria 2B) </td> </tr> </table> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> Udział w badaniach klinicznych i / lub Paliatywne ISRT <p><i>Źródło finansowania: NCCN</i></p>	<p>Preferowane schematy 1 linii leczenia (kolejność alfabetyczna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> CHOP / CVP / BEN + obinutuzumab CHOP / CVP / BEN + rytuksymab <p>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomid + rytuksymab (kategoria 2B) Rytuksymab (4 dawki - 375 mg/m²) (w przypadku guza o małej masie) 	<p>Leczenie podtrzymujące lub przedłużone dawkowanie po 1 linii (opcjonalnie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymanie obinutuzumabem Podtrzymanie rytuksymabem (kategoria 1) Ibrytomab tiuksetanu (kategoria 2B) 	<p>Pacjenci starsi lub niedołążni</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rytuksymab (4 dawki - 375 mg/m²) (preferowany) Chlorambucyl +/- rytuksymab Cyklofosfamid +/- rytuksymab Ibrytomab tiuksetanu (kategoria 2B)
<p>Preferowane schematy 1 linii leczenia (kolejność alfabetyczna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> CHOP / CVP / BEN + obinutuzumab CHOP / CVP / BEN + rytuksymab <p>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomid + rytuksymab (kategoria 2B) Rytuksymab (4 dawki - 375 mg/m²) (w przypadku guza o małej masie) 						
<p>Leczenie podtrzymujące lub przedłużone dawkowanie po 1 linii (opcjonalnie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymanie obinutuzumabem Podtrzymanie rytuksymabem (kategoria 1) Ibrytomab tiuksetanu (kategoria 2B) 						
<p>Pacjenci starsi lub niedołążni</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rytuksymab (4 dawki - 375 mg/m²) (preferowany) Chlorambucyl +/- rytuksymab Cyklofosfamid +/- rytuksymab Ibrytomab tiuksetanu (kategoria 2B) 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <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>

IFRT (ang. *involved-field radiation therapy*) – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych; **PFS** – (ang. *progression free survival*) przeżycie bez progresji; **BEN** – bendamustyna; **ISRT** (ang. *involved site radiation therapy*) – radioterapia ISRT (napromienianie pierwotnie zajętych miejsc/węzłów chłonnych)

Odnaleziono tylko jedną rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia chłoniaka grudkowego wydaną po dacie rejestracji wnioskowanego wskazania (wrzesień 2017 r.) – amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network. Wytyczne NCCN 2018 wymieniają obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP / CVP / BEN) jako preferowany schemat leczenia w 1 linii (obok rytuksymabu + CHEM). W przypadku podtrzymania rekomendacja wskazuje monoterapię rytuksymabem (kategoria 1) lub obinutuzumabem (kategoria 2A) lub ewentualnie ibrytumomabem tiuksetanu (kategoria 2B).

Polskie wytyczne z 2013 r. rekomendują stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych (ze wskazaniem do leczenia) pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Wymóg leczenia uzależniony jest od spełnienia przez pacjentów kryteriów GELF (fr. Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires) lub BNL (ang. British National Lymphoma), które zostały przedstawione w tabeli poniżej.

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-m kroglobuliny ≥ 3 g/dl 	<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

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 publikacji AWA otrzymano opinię od 2 z nich.

Tabela 15. Aktualnie stosowane technologie medyczne - opinie otrzymane przez Agencję

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. Jan Walewski	R-CVP + MR	50%	20%
	R-CHOP + MR	40%	10%
	R-B + MR	10%	5%
Prof. dr hab. med. Dariusz Wołowicz	W&W	Ok. 60%	Ok. 60%
	Rytuksymab + schematy: CHOP, CVP lub BEN	Ok. 40%	Ok. 10%

R – rytuksymab, MR – leczenie podtrzymujące rytuksymabem, R-B – rytuksymab + bendamustyna, W&W (ang. watch & wait) – obserwacja

Biorąc pod uwagę rozbieżności pomiędzy powyższymi odpowiedziami ekspertów należy wyjaśnić, że wydaje się, że Prof. dr hab. n. med. J. Walewski podał odsetki pacjentów stosujących RTX+CHEM wśród pacjentów z FL **wymagających leczenia**, natomiast Prof. dr hab. n. med. D. Wołowicz podał wszystkie możliwości terapeutyczne (i odpowiadające im odsetki pacjentów stosujących je) stosowane u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem grudkowym **ogólnie**.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. (poz. 51), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w **rozpoznaniu C82** są substancje czynne wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 16. Przegląd interwencji refundowanych w kodzie ICD-10: C82 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
Asparaginasum	Asparaginase	1001.0, Asparaginasum	bezpłatne
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	1115.0, Bendamustyna	bezpłatne
	Bendamustine Glenmark		
	Bendamustine Intas		
	Bendamustine Kabi		
	Bendamustine STADA		
	Bendamustine Zentiva		
Levact			
Bleomycin sulphate	Bleomedac	1003.0, Bleomycinum	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac	1005.0, Carboplatinum	bezpłatne
	Carboplatin – Ebewe		
	Carboplatin Accord		
	Carboplatin Pfizer		
Chlorambucilum	Leukeran	1099.0, Chlorambucilum	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin Teva	1008.0, Cisplatinum	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe		
	Cisplatinum Accord		
Cladribinum	Biodribin	1009.0, Cladribinum	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	bezpłatne
		1010.2,	

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
		Cyclophosphamidum p.o.	
Cytarabinum	Alexan	1011.1, Cytarabinum	bezpłatne
	Cytarabine Kabi		
	Cytosar		
	DepoCyte	1011.2, Cytarabinum depocyte	
Dacarbazinum	Detimedac	1012.0, Dacarbazinum	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatne
	Doxorubicin – Ebewe		
	Doxorubicin medac		
	Doxorubicinum Accord		
	Myocet	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	bezpłatne
Epirubicinum	Epimedac	1015.0, Epirubicinum	bezpłatne
	Epirubicin – Ebewe		
	Epirubicin Accord		
	Episindan		
	Farmorubicin PFS		
Etoposidum	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpłatne
	Etoposid Actavis		
	Etopozyd Accord		
Fludarabinum	Fludara Oral	1017.2, Fludarabinum p.o.	bezpłatne
	Fludarabine Accord	1017.1, Fludarabinum inj	
	Fludarabine Actavis		
	Fludarabine Teva		
Gemcitabinum	Gemcit	1020.0, Gemcitabinum	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord		
	Gemsol		
Ifosfamidum	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatne
Interferonum alfa-2A	Roferon-a	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	bezpłatne
Melphalanum	Alkeran	1098.0, Melphalanum	bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS	1027.0, Mercaptopurinum	bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat – Ebewe	1028.2, Methotrexatum inj.	bezpłatne
		1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
	Trexan	1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord	1141.0, Mitoxantronum	bezpłatne
	Mitoxantron-Ebewe		
Pegaspargasum	Oncaspar	1033.0, Pegaspargasum	bezpłatne
Plerixaforum	Mozobil	1126.0, Pleryksafor	bezpłatne
Rituximabum	MabThera	1035.0, Rituximabum	bezpłatne
Thiotepum	Tepadina	1037.0, Thiotepa	bezpłatne
Tioguaninum	Lanvis	1100.0, Tioguaninum	bezpłatne
Vinblastinum	Vinblastin-Richter	1040.0, Vinblastinum	bezpłatne
Vincristinum	Vincristine Teva	1041.0, Vincristinum	bezpłatne
	Vincristin-Richter		
Leki dostępne w ramach programu lekowego B.12. „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)”			
rytuksymab	MabThera	1035.0, Rituximabum	bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

W ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, 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 grudkowego 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).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 17. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Uwzględnione w analizie		
Rytuksymab (RTX) + chemioterapia (CHOP / CVP / BEN)	<p>„W związku z tym, że jedną z najczęściej zalecanych w wytycznych terapii jest CHEM+RTX i że jest ona finansowana w Polsce, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wraz z RTX w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (RTX+CHEM → RTX).</p> <p>Dane uzyskane z NFZ potwierdzają powyższy wybór. Oceniana interwencja, podobnie jak komparator, będzie stosowana w leczeniu indukcyjnym w skojarzeniu z chemioterapią. Jako chemioterapia zastosowane będą BEN, CHOP i CVP.”</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Choć skojarzenie z bendamustyną jest stosunkowo rzadko stosowane w warunkach polskich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna w ICD-10 C82 jest refundowana wyłącznie w przypadku oporności na rytuksymab lub wznowy/progresji choroby lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny. W analizowanej populacji jest stosowana off-label; • bendamustyna jest najrzadziej wykorzystywanym skojarzeniem z wymienionych (tj. zgodnie z opinią Prof. dr hab. n. med. J. Walewskiego ty ko ok. 10% chorych przyjmuje (RTX+)BEN, 40% R-CHOP i 50% R-CVP). <p>Ponadto rytuksymab nie może stanowić refundowanego komparatora w grupie chorych ze stadium choroby II bulky, którzy mają kwalifikować się do leczenia lekiem Gazyvaro, ponieważ zgodnie z obowiązującym programem lekowym jest refundowany u osób z chłoniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na zaawansowanego chłoniaka grudkowego (FL). Komentarz wnioskodawcy: do analizy włączano także badania dla chorych na iNHL pod warunkiem, że chorzy na FL stanowili co najmniej 75% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (gdy wyniki przedstawiano łącznie dla wszystkich chorych na iNHL).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio lečení.	–
Interwencja	<u>Leczenie indukcyjne (OBI+CHEM)</u> Cykl 1. – 1 000 mg i.v. produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu 21 / 28-dniowego cyklu leczenia. Cykle 2.-6. / 2.-8. – 1 000 mg i.v. produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego 21 / 28-dniowego cyklu leczenia. OBI podaje się w skojarzeniu z: - BEN (i.v., w 1. i 2. dniu każdego cyklu w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m ² , sześć 28-dniowych cykli leczenia); - CHOP (standardowe dawki, sześć 21-dniowych cykli leczenia + 2 dodatkowe cykle OBI w monoterapii); - CVP (standardowe dawki, osiem 21-dniowych cykli leczenia). <u>Leczenie podtrzymujące (OBI w monoterapii)</u> Dawka 1 000 mg produktu Gazyvaro w monoterapii raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.	Inna niż wymieniona.	–
Komparatory	<u>Leczenie indukcyjne:</u> RTX+CHEM <u>Leczenie podtrzymujące:</u> RTX w monoterapii Zgodnie z obowiązującym programem lekowym (Załącznik B.12 Obwieszczenia MZ).	Niezgodny z założonymi.	–
Punkty końcowe	Włączano m.in. następujące punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • PFS; • odpowiedź na leczenie; • OS; • czas do wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą lub zgonu (np. EFS, DFS, TTNALT); • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	–
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 przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.	–
Inne kryteria	Publikacje w językach polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	–
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne (o ile zawierają wyniki badań stanowiące uzupełnienie włączonych badań pełnotekstowych).	–	–

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wyszukiwanie doniesień naukowych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego przeprowadzono w następujących bazach danych:

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library;
- EMBASE przez Ovid;
- serwisach internetowych:
 - WHO (World Health Organisation);
 - EMA (European Medicines Agency);
 - FDA (Food and Drug Administration);
 - URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych);
- rejestrach badań klinicznych:
 - National Institutes of Health (www.clinicaltrials.gov);
 - EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę 5 października 2017 r. Słowa kluczowe połączono prawidłowo operatorami Boole'a.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikację *Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, Forstpointner R, Herold M, Hertzberg M, Klanova M, Radford J, Seymour JF, Tobinai K, Trotman J, Burciu A, Fingerle-Rowson G, Wolbers M, Nielsen T, Marcus RE. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol. 2018 Jun 1;JCO2017768960* (Hiddemann 2018), która zawiera wyniki dla dłuższego okresu obserwacji do głównego badania analizy GALLIUM – wyniki uwzględniono w niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne - badanie GALLIUM (Marcus 2017) - badające skuteczność obinutuzumabu skojarzonego z chemioterapią (BEN/CHOP/CVP) w porównaniu z rytuksymabem skojarzonym z chemioterapią u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Badanie GALLIUM jest wieloośrodkowym, otwartym, badaniem randomizowanym. Badanie przeprowadzono w 199 ośrodkach (zgodnie z informacjami zawartymi na stronie clinicaltrials.gov) w 18 krajach: w Europie (Belgia, Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania), Azji (Rosja, Izrael, Chiny, Japonia, Tajwan), Ameryce Północnej (Stany Zjednoczone i Kanada) i Australii.

Liczebność populacji FL w badaniu GALLIUM wynosiła 601 chorych w grupie badanej oraz 601 chorych w grupie kontrolnej. W badaniu wzięli udział chorzy dorośli, wcześniej nieleczeni, u których występował histologicznie potwierdzony chłoniak grudkowy CD20+, śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej lub pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej. Dla chorych na FL i na MZL (ang. Marginal Zone Lymphoma – chłoniak strefy brzeżnej) randomizację przeprowadzono oddzielnie, wyniki także zostały przedstawione niezależnie. Do niniejszej analizy włączono jedynie populację chorych na chłoniaka grudkowego. Mediana wieku wynosiła w grupie badanej 60 lat, a w grupie kontrolnej 58 lat. Mediana czasu od zdiagnozowania choroby do randomizacji wynosiła w grupie badanej 1,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej 1,4 miesiąca.

W momencie rozpoczęcia badania analizowane grupy chorych były zrównoważone pod względem płci, regionów geograficznych, stopni zaawansowania według Ann Arbor, zastosowanych chemioterapii, a także ryzyka na podstawie FLIPI (ang. Follicular Lymphoma International Prognostic Index – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chłoniaków grudkowych).

U większości chorych (ok. 65%) w obu grupach występowało zajęcie obszarów pozawęzłowych. Około 30% chorych w obu grupach wykazywało obecność objawów typu B, a u około połowy stwierdzono zajęcie szpiku kostnego (54% w grupie badanej i 49% w grupie kontrolnej).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu GALLIUM miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (superiority). Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak zaślepienia, a tym samym jego opisu).

Badanie nie zostało zaślepione, jednak w protokole [Marcus 2017 protokol] zaznaczono, że personel sponsora nie będzie miał dostępu do wyników skuteczności dla poszczególnych ramion badania oraz podsumowań bezpieczeństwa przed formalną publikacją wyników. Wyniki dla części punktów końcowych będą oceniane zarówno przez badacza, jak i niezależną komisję.

W obu grupach chorzy otrzymywali terapię skojarzoną w leczeniu indukcyjnym. W grupie badanej podawano OBI dożylnie w dawce 1000 mg (w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu oraz w 1. dniu w cyklach 2-6/2-8). W zależności od schematu chemioterapii podawano: bendamustynę i.v. w dawce 90 mg/m²/dobę (w 1. i 2. dniu przez 6 cykli) wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w 1. dniu 1. cyklu); CHOP (standardowe dawki, sześć 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w dniach 2-5 każdego cyklu + 2 dodatkowe cykle OBI w monoterapii); CVP (standardowe dawki, osiem 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w dniach 2-5 każdego cyklu). W leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (odpowiedź na leczenie obejmuje CR lub PR) podawano dawkę 1000 mg obinutuzumabu i.v. w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby. W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali w leczeniu indukcyjnym terapię skojarzoną RTX+CHEM. Rytuksymab podawano i.v. w dawce 375 mg/m² w 1. dniu każdego 28 / 21-dniowego cyklu leczenia. Odpowiednie rodzaje chemioterapii podawano analogicznie jak w grupie badanej. W leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne podawano dawkę 375 mg/m² i.v. rytuksymabu w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

Wyboru schematu chemioterapii (CVP lub CHOP lub BEN) dla chorych z FL dokonywał ośrodek przed rozpoczęciem (inicjacją) badania. Taki **nielosowy sposób przydzielania chorych do poszczególnych schematów chemioterapii** może stanowić czynnik zakłócający.

Najczęściej stosowaną chemioterapią była bendamustyna (w obu grupach przyjmowało ją ok. 57% chorych). Udział chorych przyjmujących CHOP w obu grupach wynosił ok. 33%, a chorych przyjmujących CVP ok. 10%. Z subpopulacji pacjentów rekrutowanych w krajach Europy (725 pacjentów) 57% przyjmowało bendamustynę, 30% - CHOP i 13% - CVP.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania to czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu oceniany przez badacza. Inne punkty końcowe obejmują m.in. OS, DFS, EFS, TTNALT, odpowiedź na leczenie i profil bezpieczeństwa. PFS jest oceniany zarówno przez badacza, jak i niezależną komisję (IRC, ang. independent review committee). W ocenie wyników wykorzystywane są zmodyfikowane kryteria odpowiedzi International Working Group z 2007 r. (Cheson 2007). Do oceny bezpieczeństwa zaangażowano niezależną komisję monitorowania danych - IDMC (ang. Independent Data Monitoring Committee), która przygotowuje śródkresowe analizy (*periodic interim reviews*) i podsumowania bezpieczeństwa.

Dokładną charakterystykę badania i populacji badanej zawarto w tabelach poniżej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 19. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	GALLIUM (NCT01332968) [Marcus 2017, Hiddemann 2018] <u>Źródło finansowania:</u> Genentech (Stany Zjednoczone), F. Hoffmann–La Roche, Ltd (pozostałe kraje)
Metodyka	<p>Wieloośrodkowe (199 ośrodków), międzynarodowe (18 krajów w Europie, Azji i Ameryce Północnej), otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy</p> <p>Zaślepienie: nie</p> <p>Okres obserwacji: Okres obserwacji obejmuje leczenie indukcyjne (6-8 cykli leczenia) i podtrzymujące (2 lata), a następnie dodatkową obserwację, której czas trwania zależy od punktu końcowego – w przypadku PFS jest to 5 lat (60 miesięcy) lub do zgonu chorego (w przypadku OS).</p> <p>Po 5 latach lub w przypadku progresji choroby, chorzy będą nadal monitorowani pod kątem oceny czasu przeżycia, podjęcia nowego leczenia (NALT) lub progresji choroby, aż do zakończenia badania. Całkowity przewidywany czas obserwacji to około 10,2 roku od włączenia do badania pierwszego chorego.</p> <p>Mediana czasu obserwacji: 41,1 miesięcy (zakres: 0-61,1) dla OBI+CHEM→OBI, 41,0 mies. (zakres: 0,1-61,8) dla RTX+CHEM→RTX [Hiddemann 2018]</p> <p>Typ analizy: analiza skuteczności – ITT (wszyscy zrandomizowani do badania chorzy); analiza bezpieczeństwa – mITT (chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku); jakość życia – chorzy, u których dokonano pomiaru jakości życia w danym punkcie czasowym</p> <p>Skala Jadad: 3/5</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>
Populacja	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzona diagnoza CD20+ iNHL pochodzącego z komórek B: FL (stopień złośliwości histologicznej 1-3a), śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej lub pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej • III lub IV stadium zaawansowania choroby lub II stadium z dużą masą guza (ang. <i>bulk disease</i>) (masa węzłowa ≥ 7 cm) • chorzy na chłoniaka grudkowego wymagający leczenia, co definiowano jako wystąpienie przynajmniej jednego z następujących kryteriów: duża masa guza (ang. <i>bulk disease</i>) – węzłowa lub pozawęzłowa masa ≥ 7 cm; miejscowe objawy lub odstępstwa od właściwego funkcjonowania organów, spowodowane progresją choroby; obecność objawów typu B; chłoniak pozawęzłowy, niedobór krwinek spowodowany chłoniakiem, objawowe powiększenie śledziony oraz zajęcie przynajmniej 3 węzłów chłonnych (≥ 3 mm) • chorzy wymagający leczenia zgodnie z kryteriami GELF (dotyczy chorych na chłoniaka grudkowego); • obecność co najmniej jednego dwuwymiarowo mierzonego ogniska (>2 cm w jego największej szerokości w badaniu tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego) • wiek ≥ 18 lat • 0, 1 lub 2 stan sprawności wg ECOG • wyniki badań laboratoryjnych w normie (dopuszczalne są nieprawidłowości związane z NHL): hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $75 \times 10^9/l$ • chorzy z objawowym śledzionowym, węzłowym lub nie żołądkowym pozawęzłowym chłoniakiem strefy brzeżnej nowopowstałym lub w przypadku nawrotu po terapii miejscowej (np. operacyjnej, radioterapii), którzy wymagają leczenia wg oceny badacza • chorzy z objawami żołądkowego węzłowego chłoniaka (z ujemnym wynikiem H. pylori) nowopowstałym lub w przypadku nawrotu po terapii miejscowej (np. operacyjnej lub radioterapii) i wymagają leczenia wg oceny badacza, lub z dodatnim wynikiem H. pylori, w przypadku gdy choroba utrzymuje się, następuje jej progresja lub nawrót po terapii antybiotykowej, a chorzy wymagają leczenia wg oceny badacza • zgoda na stosowanie antykoncepcji. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne w historii choroby • nadwrażliwość na którykolwiek z leków badanych i wrażliwość na białka mysie i mannitol • chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego, chłoniaki opon miękkih lub histologicznie potwierdzone dowody transformacji do chłoniaka o wysokim stopniu agresywności lub rozlanego chłoniaka z dużych komórek B • stopień złośliwości histologicznej 3b dla FL • SLL (ang. Small Lymphocytic Lymphoma – chłoniak z małych limfocytów) lub WM (ang. Waldenström's Macroglobulinemia – makroglobulinemia Waldenströma) • I stadium zaawansowania według Ann Arbor • wcześniejsza chemioterapia, immunoterapia lub radioterapia NHL (ostatnia dotyczy chorych na FL). MTX stosowany w niskich dawkach 7,5-20 mg/tydz. u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie jest uznawany za chemioterapię. Zalecano zaprzestanie stosowania MTX na 2-3 tyg. przed rozpoczęciem badań • regularne przyjmowanie kortykosteroidów cztery miesiące przed rozpoczęciem pierwszego cyklu terapii (z wyjątkiem stosowania we wskazaniach innych niż NHL w dawce równoważnej ≤ 30 mg prednizonu dziennie) • potwierdzona diagnoza PML w historii choroby • nowotwory złośliwe w historii choroby (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub rak płaskonabłonkowy skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> w dowolnym momencie przed rozpoczęciem badania; inne nowotwory wyleczone operacyjnie, bez nawrotów w ciągu ≥ 5 lat)

- dane wskazujące na obecność niekontrolowanej współtowarzyszącej choroby uniemożliwiającej udział w badaniu lub mogącej wpłynąć na wyniki, włączając w to choroby układu krążeniowego oraz choroby płuc
- aktywne bakteryjne, wirusowe, grzybiczne, wywołane przez *Mycobacterium* oraz pasożytnicze zakażenia (wykluczając grzybicze infekcje paznokci) lub inny przypadek infekcji wymagający leczenia dożylnymi antybiotykami lub hospitalizacji w ciągu czterech tygodni przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia. U chorych z podejrzeniem utajonej gruźlicy, diagnoza musi zostać potwierdzona przez test wydzielania interferonu gamma
- LVEF <50% zmierzone za pomocą obrazowania MUGA lub echokardiogramu dla chorych przyjmujących CHOP
- szczepienie żywymi drobnoustrojami co najmniej 28 dni przed randomizacją
- niedawny, niezwiązany z główną chorobą, poważny zabieg chirurgiczny co najmniej cztery tygodnie przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia
- nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (chyba, że są związane z NHL)
- zakażenie przewlekłe HBV, HCV, HIV, HTLV 1
- ciąża, karmienie piersią
- szacowana długość życia <12 miesięcy
- udział w innym badaniu klinicznym co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem pierwszego cyklu lub w trakcie badania.

Liczebność populacji badania: N=1202

Interwencja badana: OBI+CHEM→OBI: 601 (ITT), 595 (mITT)	Interwencja kontrolna: RTX+CHEM→RTX: 601 (ITT), 597 (mITT)
<p style="text-align: center;"><u>Leczenie indukcyjne (OBI + CHEM)</u></p> <p>Cykl 1. – obinutuzumab w dawce 1 000 mg i.v. w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1., 8. i 15. dniu 28 / 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Cykle 2.-6. / 2.-8. – obinutuzumab w dawce 1 000 mg i.v. w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego 28 / 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>OBI podaje się w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BEN (i.v., w 1. i 2. dniu każdego cyklu w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m², sześć 28-dniowych cykli leczenia, podawana wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w 1. dniu 1. cyklu); - CHOP (standardowe dawki, sześć 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w dniach 2-5 każdego cyklu + 2 dodatkowe cykle OBI/RTX w monoterapii); - CVP (standardowe dawki, osiem 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w dniach 1-5 każdego cyklu). 	<p style="text-align: center;"><u>Leczenie indukcyjne (RTX+CHEM)</u></p> <p>Cykle 1.-6./8. – rytuksymab w dawce 375 mg/m² i.v. w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego 28 / 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>RTX podaje się w skojarzeniu z:</p>
<p style="text-align: center;"><u>Leczenie podtrzymujące (OBI/RTX w monoterapii), u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (CR lub PR)*</u></p> <p>Dawka 1 000 mg obinutuzumabu i.v. w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.</p>	<p>Dawka 375 mg/m² i.v. rytuksymabu w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.</p>

* u chorych ze stabilizacją choroby (SD) po zakończeniu leczenia indukcyjnego prowadzono obserwację

Leczenie dodatkowe:

Chorzy stosujący wcześniej hormonalną terapię zastępczą, doustną antykoncepcję, inne terapie podtrzymujące lub terapie antywirusowe (prewencja HBV) powinni kontynuować leczenie.

Dozwolone jest stosowanie zgodnie z obowiązującymi w danym kraju wytycznymi rasburykazy, antybiotyków, leków przeciwwirusowych, G-CSF, leków łagodzących objawy związane z drogą podania leku (np.: paracetamol, antagoniści receptorów H1 i H2, tlenoterapia, agoniści receptora β2, epinefryna, kortykosteroidy), mieloidalny czynnik wzrostu, mesna.

Zabronione jest stosowanie: cytostatyków (z wyjątkiem metotreksatu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów), immunoterapeutyków (innych niż badane), radioterapii, terapii hormonalnej (z wyjątkiem antykoncepcji, hormonalnej terapii zastępczej, octanu megesterolu) oraz innych terapii wpływających na leczenie NHL.

Opis utraty chorych z badania: łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 334 (27,8%) z 1202 zrandomizowanych chorych w tym:

- w grupie stosującej OBI + CHEM – 162 (27,0%) z 601 chorych.
Przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego utracono 7 chorych bez podania przyczyny.
Na etapie leczenia indukcyjnego badanie przedwcześnie zakończyło łącznie 37 (6,2%) chorych: 19 (3,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; 5 (0,8%) chorych z powodu progresji choroby, 3 (0,5%) chorych z powodu zgonu, 5 (0,8%) chorych wycofało zgodę, 2 (0,3%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,2%) chory z powodu decyzji podjętej przez lekarza oraz 2 (0,3%) chorych z innych przyczyn.
Do leczenia podtrzymującego nie zakwalifikowano 18 chorych.
Na etapie leczenia podtrzymującego badanie przedwcześnie ukończyło łącznie 118 (19,6%) chorych: 37 (6,2%) z powodu progresji choroby, 51 (8,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (2,5%) z powodu decyzji podjętej przez lekarza, 5 (0,8%) chorych wycofało zgodę, 3 (0,5%) z powodu zgonu, 2 (0,3%) z powodu niestosowania do zaleceń, 1 (0,2%) chory z powodu utraty z obserwacji oraz 4 (0,7%) chorych z innych przyczyn.
- w grupie stosującej RTX + CHEM – 182 (30,3%) z 601 chorych.
Przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego utracono 3 chorych bez podania przyczyny.
Na etapie leczenia indukcyjnego badanie przedwcześnie zakończyło łącznie 47 (7,8%) chorych:

	<p>19 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych; 14 (2,3%) chorych z powodu progresji choroby, 5 (0,8%) chorych z powodu decyzji lekarza, 3 (0,5%) chorych wycofało zgodę, 2 (0,3%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,2%) z powodu zgonu, 1 (0,2%) chory z powodu niestosowania się do zaleceń, a 2 (0,3%) chorych z innych przyczyn.</p> <p>Do leczenia podtrzymującego nie zakwalifikowano 24 chorych.</p> <p>Na etapie leczenia podtrzymującego badanie przedwcześnie ukończyło łącznie 132 (22,0%) chorych: 64 (10,6%) z powodu progresji choroby, 38 (6,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (8,3) chorych z powodu decyzji podjętej przez lekarza, 10 (1,7%) chorych wycofało zgodę, 4 (0,7%) z powodu zgonu, 1 (0,2%) chory z powodu utraty z obserwacji, 1 (0,2%) chory z powodu naruszenia protokołu oraz 3 (0,5%) z innych przyczyn.</p>
Punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany przez badacza (INV PFS) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany przez niezależną komisję (IRC PFS) • jakość życia (oceniana za pomocą kwestionariuszy FACT-Lym i EQ-5D) • czas przeżycia całkowitego (OS) • czas przeżycia wolnego od objawów choroby oceniany przez badacza (INV EFS) • czas przeżycia od osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu oceniany przez badacza (INV DFS) • czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany przez badacza • obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) oceniana przez badacza na zakończenie leczenia indukcyjnego • czas do rozpoczęcia kolejnej terapii • obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) oceniana przez niezależną komisję na zakończenie leczenia indukcyjnego • profil bezpieczeństwa <p><u>Eksploracyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza punktów końcowych w podgrupach i MRD

LVEF (ang. left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory serca, **MUGA** (ang. multigated radionuclide angiography) – wielobramkowa angiografia radioizotopowa, **INV** (ang. investigator) – w ocenie badacza, **IRC** (ang. independent review committee) – w ocenie niezależnej komisji, **MRD** (ang. minimal residual disease) – choroba resztkowa, **MTX** – metotreksat, **FL** – chłoniak grudkowy, **PML** – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, **NHL** – chłoniaki nieziarnicze

Tabela 20. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu GALLIUM (populacja ITT, ang. Intention-To-Treat)

Parametr	Grupa badana (OBI+CHEM→CHEM)	Grupa kontrolna (RTX+CHEM→RTX)	
Liczba chorych	601	601	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (26-88)	58 (23-85)	
Mężczyźni, n (%)	283 (47,1%)	280 (46,6%)	
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	75,0 (35,3-155,0)	74,0 (32,4-158,0)	
Region geograficzny, n (%)	Europa Wschodnia	78 (13,0%)	79 (13,1%)
	Europa Zachodnia	294 (48,9%)	286 (47,6%)
	Ameryka Północna	75 (12,5%)	77 (12,8%)
	Azja	92 (15,3%)	93 (15,5%)
	Inne	62 (10,3%)	66 (11,0%)
Stadium zaawansowania według Ann Arbor w momencie diagnozy, n (%)	I*	10 (1,7%) N=598	8 (1,3%) N=597
	II	41 (6,9%) N=598	44 (7,4%) N=597
	III	208 (34,8%) N=598	209 (35,0%) N=597
	IV	339 (56,7%) N=598	336 (56,3%) N=597
Ryzyko na podstawie FLIPI, n (%)	Niskie (0-1)	128 (21,3%)	125 (20,8%)
	Umiarkowane (2)	224 (37,3%)	223 (37,1%)
	Wysokie (≥3)	249 (41,4%)	253 (42,1%)
Zastosowana chemioterapia, n (%)	BEN	345 (57,4%)	341 (56,7%)
	CHOP	195 (32,4%)	203 (33,8%)
	CVP	61 (10,1%)	57 (9,5%)

* do badania włączono ok. 1,5% chorych w I stadium zaawansowania Ann Arbor pomimo tego, że nie spełniali oni kryterium włączenia (autorzy publikacji Marcus 2017 [tab.1] piszą, że ci pacjenci zostali zakwalifikowani do „utruty z badania z powodu naruszenia protokołu”, jednak zgodnie z informacjami zawartymi w suplemencie do badania Marcus 2017 [wykres S1] na etapie leczenia indukcyjnego tylko 4 pacjentów (po 2 w grupie) zostało utraconych ze względu na naruszenie protokołu.)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa interwencji względem wybranego komparatora”;
- „badanie GALLIUM to badanie otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego. Należy jednak zauważyć, że ocena części zaślepionych punktów końcowych została wykonana przez niezależną komisję oceniającą, a sponsor badania pozostał zaślepiony w zakresie przydziału chorych do grup. Wyniki, które nie zostały poddane ocenie niezależnej mogą być obciążone błędem systematycznym z uwagi na otwarty charakter badania”;
- „włączone do analizy badanie nie zostało jeszcze zakończone, w związku z tym nie są dostępne ostateczne wyniki, a część danych pozyskiwano z materiałów konferencyjnych lub od Zamawiającego”;
- „bendamustyna finansowana jest w Polsce ze środków publicznych w leczeniu chorych na FL w przypadku powolnego przebiegu i wystąpienia m.in. przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii, ponadto bendamustyna nie ma wskazania w opisywanej populacji chorych”;
- „w badaniu GALLIUM wyniki przedstawione w podgrupach stanowiły analizę eksploracyjną. Niektóre wyróżnione podgrupy chorych były zbyt małe by można było interpretować wyniki bez ryzyka niepewności”;
- „część punktów końcowych, m.in. ocena jakości życia, odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie PET (w tym MRD) i DFS w badaniu GALLIUM dotyczyła dużo mniejszej grupy chorych niż populacja ITT – interpretacja wyników obciążona jest więc niepewnością. Jakość życia prawdopodobnie oceniana była jedynie dla chorych, którzy mogli wypełnić kwestionariusz oceny jakości życia, a w miarę trwania badania liczba chorych utraconych (m.in. z powodu zgonu, progresji choroby czy przerwania leczenia), zwiększała się”;
- „dla zmiany poziomu IgG nie przedstawiono danych umożliwiających samodzielne określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami, dane te przedstawiono pogładowo”;
- „do badania włączono 1,5% chorych w I stadium zaawansowania Ann Arbor pomimo tego, że nie spełniali oni kryterium włączenia”;
- „w badaniu GALLIUM 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”;
- „istnieje niewielkie ryzyko przedstawienia niepełnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania opiniowanej technologii medycznej względem wskazanego komparatora ze względu np. na ograniczenia wyszukiwania do języka polskiego lub angielskiego”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:


- dane z badania GALLIUM dotyczące istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego są niedojrzałe;
- rytuksymab nie może stanowić refundowanego komparatora w grupie chorych ze stadium choroby II bulky, którzy mają kwalifikować się do leczenia lekiem Gazyvaro, ponieważ zgodnie z obowiązującym programem lekowym jest refundowany u osób z chłoniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania;
- w badaniu GALLIUM chemioterapią najczęściej kojarzoną z interwencją i komparatorem była bendamustyna (57,4% w ramieniu OBI i 56,7% w ramieniu RTX), w dalszej kolejności CHOP (nieco ponad 30%) i CVP (około 10%). Taka struktura terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego chłoniaka grudekowego nie odpowiada polskiej praktyce klinicznej, gdzie większość chorych stosuje CVP lub CHOP, a bendamustyna jest refundowana tylko u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin. Mniejszy udział stosowania bendamustyny wynika z opinii ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię i danych NFZ. Zdaniem Profesora dr hab. n. med. Jana Walewskiego 50% chorych z populacji docelowej otrzymuje aktualnie RTX+CVP, 40% RTX+CHOP, a tylko 10% RTX+BEN (jest to więc struktura zupełnie odmienna od zastosowanej w badaniu);

- pomimo tego, że badanie jest randomizowane należy pamiętać, że sposób przydzielania do poszczególnych schematów chemioterapii został wykonany w sposób nielosowy (wyboru dokonywał każdy ośrodek przed inicjacją badania).

Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu GALLIUM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badania GALLIUM na podstawie Cochrane Handbook

Ryzyko błędu systematycznego		Badanie GALLIUM
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)		Niskie ryzyko 
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)		Niskie ryzyko 
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)		Wysokie ryzyko 
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	punkty końcowe oceniane jedynie przez niezaślepionych badaczy.	Wysokie ryzyko 
	punkty końcowe oceniane przez niezaślepionych badaczy i przez niezależną komisję, zaślepioną pod względem przypisania chorych do grup oraz oceny badających.	Niskie ryzyko 
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)		Wysokie ryzyko* 
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)		Wysokie ryzyko** 
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)		Niskie ryzyko 

* Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Utrata była równomierna między grupami. Jednak w przypadku niektórych punktów końcowych wyniki przedstawiono dla niewielkiej liczby chorych: jakość życia <70% chorych, odpowiedź na leczenie z wykorzystaniem PET <50%, MRD <60% chorych, DFS <50% chorych. Powody utraty mogły mieć związek z ocenianymi punktami końcowymi (np. progresja choroby).

** Nie wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w protokole zostały przedstawione w głównej publikacji badania GALLIUM.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W analizie nie wykonywano syntezy ilościowej wyników w postaci metaanalizy ponieważ do AKL włączono tylko jedno badanie RCT GALLIUM.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny **OR** (ang. Odds Ratio – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. Risk Difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. Confidence Interval). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń / efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (**Peto OR**, ang. Peto Odds Ratio).

Do oceny istotności statystycznej różnic w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). Z kolei brak istotności statystycznej dla różnicy średnich stwierdzano także, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Parametr **NNT** (ang. Number Needed-To-Treat) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. Number Needed-To-Harm). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. Mean Difference) oraz 95% przedział ufności. Wartości odchyłeń standardowych (**SD**, ang. Standard Deviation) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

W analizie przedstawiono również wyniki dla punktów końcowych typu „czas do zdarzenia”, różnice między grupami wyrażono za pomocą hazardu względnego (**HR**, ang. Hazard Ratio) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie GALLIUM

Ocenę skuteczności oparto o wyniki badania GALLIUM, w którym obinutuzumab stosowany był w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (w tabelach w AWA zapisywane skrótowo jako OBI). W ramieniu komparatora stosowano analogicznie RTX (w tabelach w AWA zapisywane skrótowo jako RTX).

Mediana wieku pacjentów w populacji ITT wynosiła 59 lat. W momencie rozpoczęcia badania analizowane grupy chorych były zrównoważone pod względem płci, regionów geograficznych, stopni zaawansowania według Ann Arbor, zastosowanych chemioterapii, a także ryzyka na podstawie FLIPI. Najczęściej stosowaną chemioterapią była bendamustyna (w obu grupach przyjmowało ją ok. 57% chorych). Udział chorych przyjmujących CHOP w obu grupach wynosił ok. 33%, a chorych przyjmujących CVP ok. 10%. Z 1202 pacjentów włączonych do badania (po 601 do każdej z grup) 60,3% zostało zrekrutowanych w Unii Europejskiej.

Pacjenci wykazujący odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) pod koniec terapii indukcyjnej kontynuowali terapię lekiem - otrzymali leczenie podtrzymujące rytuksymabem lub obinutuzumabem (zgodnie z randomizacją na początku badania). Natomiast u chorych ze stabilizacją choroby (SD) po zakończeniu leczenia indukcyjnego prowadzono obserwację. Zgodnie z protokołem badania okres obserwacji obejmuje leczenie indukcyjne (6-8 cykli leczenia) [ang. *induction therapy*] i podtrzymujące/obserwację (2 lata) [ang. *maintenance therapy / observation*], a następnie dodatkową obserwację [ang. *follow-up*].

Obserwację po zakończeniu leczenia podtrzymującego (*follow-up*) zaplanowano na okres około 5 lat (60 miesięcy), jednak może być ona dłuższa dla niektórych punktów końcowych. Przykładowo, dłużej niż 5 lat będzie przeprowadzane monitorowanie chorych ze względu na czas przeżycia, podjęcie nowego leczenia przeciwnowotworowego (NALT, ang. New Anti-Lymphoma Treatment) lub progresję choroby. Całkowity przewidywany czas obserwacji to około 10,2 roku od włączenia do badania pierwszego chorego.

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

Parametr OS w badaniu GALLIUM był drugorzędowym punktem końcowym.

Tabela 22. Analiza skuteczności – przeżycie całkowite (OS) [badanie GALLIUM]

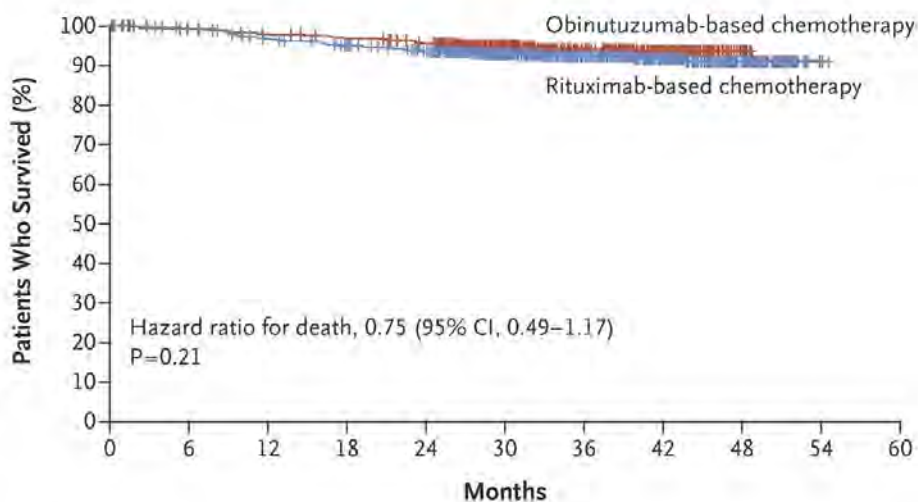
Źródło (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI		RTX		HR (95% CI)	p
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS								
Marcus 2017, dane niepublikowane	FL	OBI: 34,8 (0-53,8) RTX: 34,4 (0-54,5)	n/o []	601	n/o []	601	0,75 (0,49; 1,17)*	0,21
Hiddemann 2018	FL	OBI: 41,1 (0-61,1) RTX: 41,0 (0,1-61,8)	n/o (b/d; b/d)	601	n/o (b/d; b/d)	601	0,82 (0,54; 1,22)*	0,32

* wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM i grup ryzyka na podstawie FLIPI

n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych, OBI = OBI+CHEM→OBI, RTX = RTX+CHEM→RTX

W czasie ponad 34 miesięcy okresu obserwacji, z uwagi na niewielką liczbę zgonów w badaniu GALLIUM (interwencja - 35 [5,8%], komparator - 46 [7,7%]), mediany czasu przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu wśród chorych. Nominalnie ryzyko wystąpienia zgonu wśród chorych przyjmujących OBI jest o 25% mniejsze niż u chorych stosujących RTX.

Zgodnie zaktualizowanymi wynikami dotyczącymi OS z publikacji Hiddemann 2018 (mediana okresu obserwacji 41 mies.) – mediany czasu przeżycia całkowitego nadal nie zostały osiągnięte (43 zgonów w ramieniu OBI i 52 w ramieniu RTX). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu wśród chorych (HR=0,82 (0,54, 1,22), p=0,32).



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Obinutuzumab-based chemotherapy	601	584	573	563	549	416	271	161	55	0	0
Rituximab-based chemotherapy	601	588	566	549	527	399	265	160	58	2	0

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meier'a dla przeżycia całkowitego (populacja ITT) dla mediany okresu obserwacji 34 mies. [źródło: Marcus 2017]

JAKOŚĆ ŻYCIA

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano w badaniu GALLIUM na podstawie kwestionariusza FACT-Lym oraz na podstawie kwestionariusza EuroQol-5D (EQ-5D).

Szczegóły dotyczące kwestionariuszy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Opis wykorzystywanych kwestionariuszy (na podstawie analizy klinicznej wnioskodawcy)

Opis		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
kwestionariusz EuroQol-5D (EQ-5D)			
Kwestionariusz European Quality of Life Questionnaire (EuroQol) wykorzystany w badaniu składa z dwóch części. Pierwsza z nich, to pięć domen, a w każdej z nich chory wybiera tylko jedno stwierdzenie:		Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.	Wynik oceny jakości życia chorych na chłoniaka grudkowego za pomocą kwestionariusza EQ-5D jest klinicznie istotny. W badaniu Pickard 2007 określono, że najmniejsza istotna zmiana dla oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D u chorych na różnego rodzaju nowotwory wynosi około 0,7-0,8 (w zależności od stanu sprawności ECOG 0, 1 lub 2). Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla analizowanej w badaniu populacji, jednak można przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych na różne rodzaje nowotworów.
1. PORUSZANIE SIĘ	- nie mam żadnych problemów z chodzeniem; - mam problemy z chodzeniem; - nie jestem w stanie chodzić.		
2. SAMOOBSŁUGA	- nie mam żadnych problemów z samoobsługą; - mam problemy z myciem i ubieraniem się; - nie mogę sam/a się umyć ani ubrać.		
3. ZWYKŁE CZYNNOŚCI (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywności rodzinne, zajęcia w czasie wolnym)	- nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności; - mam problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności; - nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności.		
4. BÓL / DYSKOMFORT	- nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu; - odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort; - odczuwam skrajny ból lub dyskomfort.		
5. NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE	- nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a; - jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a; - jestem krańcowo niespokojny/a lub przygnębiony/a.		

Druga część kwestionariusza to ocena w skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa): 0 – najgorszy możliwy stan zdrowia, 100 najlepszy możliwy stan zdrowia. W badaniu nie została ona zastosowana.		
kwestionariusz FACT-Lym		
<p>Narzędzie to zostało zwalidowane w populacji chorych z chłoniakiem.</p> <p>Kwestionariusz FACT-Lym jest wielowymiarowym, swoistym narzędziem przeznaczonym do samooceny jakości życia chorych na chłoniaka składającym się z kilku podkwestionariuszy.</p> <p>Kwestionariusz FACT-Lym składa się z modułu ogólnego (FACT-G, ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - General) i modułu dla chłoniaka (FACT-Lym LYMS, ang. FACT-Lym lymphoma-specific subscale). Poczucie kwestionariusza są oceniane w 5-cio punktowej skali od 0 – brak, do 4 – bardzo. Łącznie wynik w zakresie 0-168 punktów.</p> <p>Kwestionariusz FACT-G podzielony jest na 4 domeny. Wyróżnia się domenę zdrowia fizycznego (7 pytań, wynik w zakresie od 0 do 28 pkt), domenę funkcjonowania społecznego / rodzinnego (7 pytań, wynik w zakresie od 0 do 28 pkt), domenę oceny emocjonalnej (6 pytań, wynik w zakresie od 0 do 24 pkt), domenę funkcjonowania (7 pytań, wynik w zakresie od 0 do 28 pkt).</p> <p>Kwestionariusz FACT-Lym LYMS służy do oceny objawów związanych z chorobą i związanych z leczeniem. Moduł dla chłoniaka składa się z 15 pytań odnoszących się do objawów z komórek B i zmian jakości życia związanej ze zdrowiem, dla których wynik łączny mieści się w zakresie od 0 do 60 punktów.</p> <p>Wyróżnia się także modyfikacje kwestionariusza zawierające wybrane spośród powyższych części.</p> <p>FACT-Lym TOI (ang. FACT-Lym Trial Outcome Index – ogólny wskaźnik jakości życia). Kwestionariusz składa się z 3 domen: zdrowie fizyczne (7 pytań, od 0 do 28 pkt), funkcjonowanie (7 pytań, od 0 do 28 pkt) i ocena chłoniaka (15 pytań, od 0 do 60 pkt). Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 116 punktów.</p> <p>FACT-Lym TOT (ang. FACT-Lym Total Score) – wynik dla wszystkich podskali kwestionariusza FACT-Lym.</p>		<p>Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.</p> <p>Dla poszczególnych podkwestionariuszy najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku względem wartości początkowych wynosi: co najmniej 3 punkty dla FACT-Lym LYMS, co najmniej 6 punktów dla FACT-Lym TOI oraz co najmniej 7 punktów dla FACT-Lym TOT.</p>

Źródło: Pickard 2007 (EQ-5D), Cella 2005 i EU CTR 2017 (FACT-Lym)

Ocenę jakości życia prowadzono w wielu punktach czasowych. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w momencie zakończenia fazy indukcji w połowie fazy podtrzymującej, na zakończenie fazy leczenia podtrzymującego oraz w trakcie fazy obserwacji. Wyniki przedstawiono dla liczby chorych, u których dokonano pomiaru jakości życia w danym punkcie czasowym.

EQ-5D

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych, w każdym analizowanym punkcie czasowym była istotna klinicznie i zbliżona w obu analizowanych grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 24. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych (badanie GALLIUM) [źródło: EU CTR 2017]

Populacja	Okres obserwacji	OBI		RTX		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N**	Średnia (SD)	N**		
Kwestionariusz EQ-5D [pkt]							
FL	Faza indukcji (ok. 7 mies.)	0,03 (0,22)	466	0,04 (0,23)	468	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Połowa fazy podtrzymującej (12 mies.)	0,06 (0,21)	395	0,06 (0,24)	354	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
	Zakończenie fazy podtrzymującej (24 mies.)	0,05 (0,23)	355	0,04 (0,24)	344	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Zakończenie fazy obserwacji (48 mies.*)	0,08 (0,26)	29	0,07 (0,27)	26	0,01 (-0,13; 0,15)	NIE

OBI = OBI+CHEM→OBI, RTX = RTX+CHEM→RTX

* dane dla planowanego 60-miesięcznego okresu obserwacji nie były jeszcze dostępne w raporcie EU CTR 2017 (natomiast w publikacji Hiddemann 2018 nie przedstawiono danych dotyczących jakości życia)

** wyniki przedstawiono dla liczby chorych, u których dokonano pomiaru jakości życia w danym punkcie czasowym

FACT-Lym

Wyniki w kwestionariuszu FACT-Lym oraz w poszczególnych jego podkwestionariuszach zostały przedstawione jako zmiany względem wartości początkowych. W obydwu ramionach badania odnotowano znaczącą i klinicznie istotną poprawę jakości życia względem wartości początkowych.

W żadnym przypadku nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy – Rozdział 3.9.8.1. FACT-Lym.

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)

PFS w ocenie badacza stanowił w badaniu GALLIUM pierwszorzędowy punkt końcowy. Z kolei PFS w ocenie niezależnej komisji oceniającej był drugorzędowym punktem końcowym. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla PFS w populacji ITT badania oraz z podziałem na wybrane subpopulacje.

Tabela 25. Analiza skuteczności – przeżycie wolne od progresji (PFS) [badanie GALLIUM]

Populacja		OBI		RTX		OBI		RTX	
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]		34,8 (0-53,8)		34,4 (0-54,5)		41,1 (0-61,1)		41,0 (0,1-61,8)	
		Źródło: Marcus 2017, niepublikowane dane				Źródło: Hiddemann 2018			
Ogółem (ocena badacza)			601		601	n/o (b/d)	601	n/o (b/d)	601
		HR=0,66 (0,51; 0,85)*, p=0,001 (IS)				HR=0,68 (0,54; 0,87)*, p=0,002 (IS)			
Ogółem (ocena niezależnej komisji)			601		601	n/o (b/d)	601	n/o (b/d)	601
		HR=0,71 (0,54; 0,93)*, p=0,01 (IS)				HR=0,72 (0,56; 0,93)*, p=0,012 (IS)			
Przyjmowany schemat CHEM (ocena badacza)	BEN	b/d	345	b/d	341	n/o (b/d)	345	n/o (b/d)	341
		HR=0,61 (0,43; 0,86)**, IS				HR=0,63 (0,46; 0,88), p=0,006 (IS)			
	CHOP	b/d	195	b/d	203	n/o (b/d)	196	n/o (b/d)	203
		HR=0,77 (0,50; 1,20)**, NS				HR=0,72 (0,48; 1,10), p=0,127 (NS)			
	CVP	b/d	61	b/d	57	51 (b/d)	60	n/o (b/d)	57
		HR=0,63 (0,32; 1,21)**, NS				HR=0,79 (0,42; 1,47), p=0,456 (NS)			
Ryzyko na podstawie FLIPI (ocena badacza)	Niskie (0-1 pkt)	b/d	128	b/d	125	–	–	–	–
		HR=1,17 (0,63; 2,19)***, NS				–			
	Umiarkowane (2 pkt)	b/d	224	b/d	223	–	–	–	–
		HR=0,59 (0,37; 0,92)***, IS				–			
	Wysokie (≥3 pkt)	b/d	249	b/d	253	–	–	–	–
		HR=0,58 (0,41; 0,84)***, IS				–			
Stadium zaawansowania według Ann Arbor (ocena badacza)	I	b/d	10	b/d	8	–	–	–	–
		HR=0,76 (0,11; 5,45)***, NS				–			
	II	b/d	41	b/d	44	–	–	–	–
		HR=1,16 (0,39; 3,46)***, NS				–			
	III	b/d	208	b/d	209	–	–	–	–
		HR=0,70 (0,44; 1,11)***, NS				–			
	IV	b/d	339	b/d	336	–	–	–	–
		HR=0,59 (0,43; 0,82)***, IS				–			
ECOG na początku badania (ocena badacza)	0-1	b/d	585	b/d	576	–	–	–	–
		HR=0,67 (0,52; 0,87)***, IS				–			
	2	b/d	15	b/d	23	–	–	–	–
		HR=0,85 (0,29; 2,49)***, NS				–			

OBI = OBI+CHEM→OBI, RTX = RTX+CHEM→RTX

* wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM, grup ryzyka na podstawie FLIPI i regionu geograficznego

** wartości HR dla analizy niestratyfikowanej, analiza *post-hoc*, badanie nie zostało zaprojektowane tak, by możliwa była ocena różnic między grupami dla poszczególnych schematów chemioterapii

*** wartości HR dla analizy niestratyfikowanej

n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych

Dla ponad 34 miesięcznego okresu obserwacji mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu nie została osiągnięta w żadnej z grup (zarówno w ocenie badacza jak i niezależnej komisji). Wartość parametru HR wskazuje, że ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu u chorych stosujących OBI w porównaniu do RTX zostało istotnie zmniejszone o 34% (w ocenie badacza) lub 29% (w ocenie niezależnej komisji).

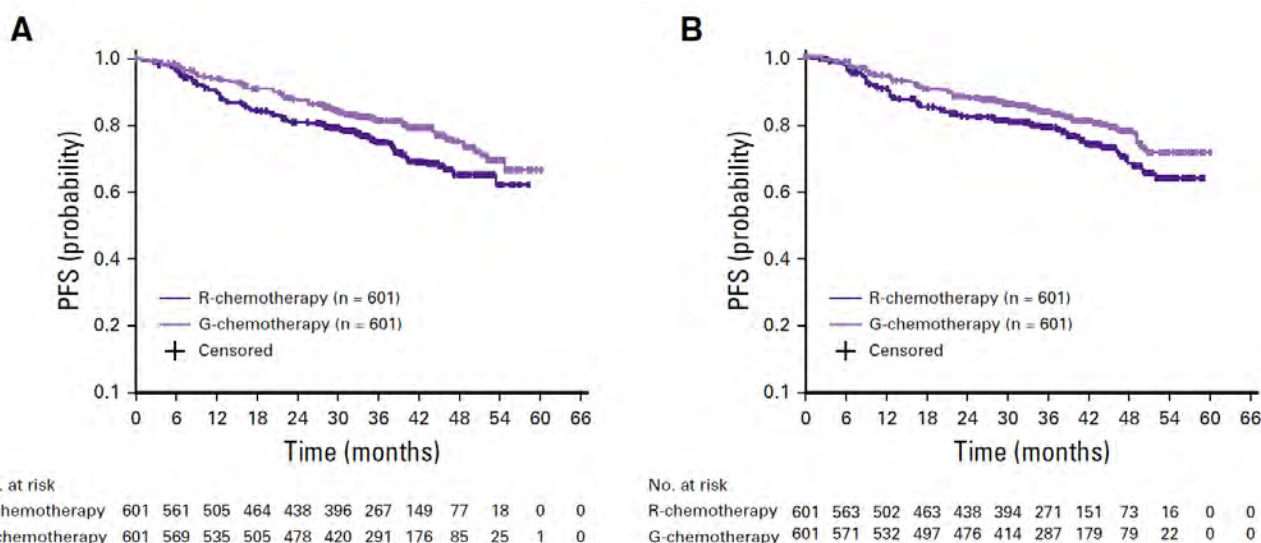
Dla okresu obserwacji wynoszącego ponad 41 miesięcy mediana PFS nadal nie zostały osiągnięte, a wartość parametru HR świadczy o **32% (w ocenie badacza) lub 28% (w ocenie niezależnej komisji) mniejszym ryzyku** wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, przy utrzymującej się istotnej statystycznie różnicy między grupami.

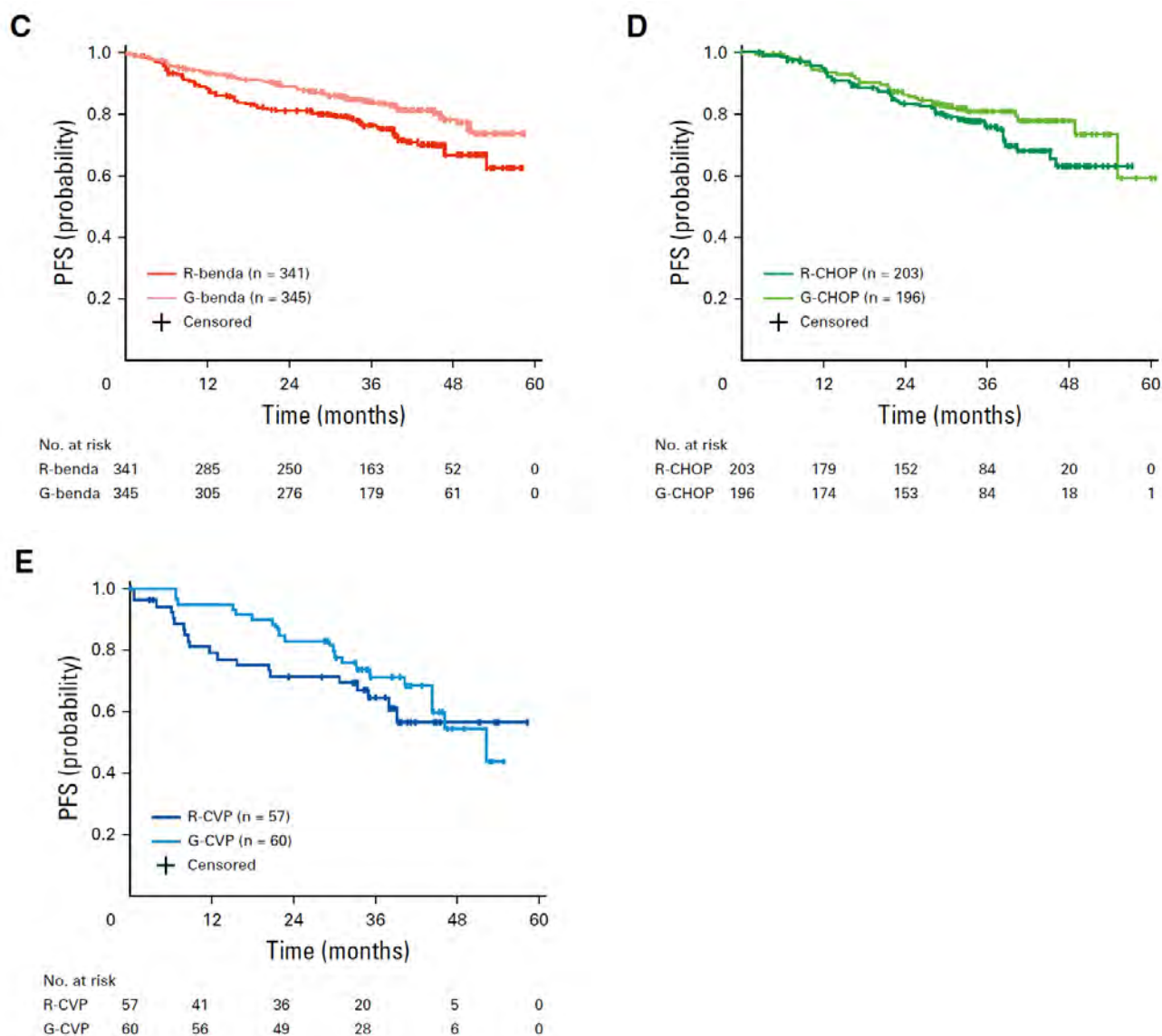
Ocenie badacza (dla 34 miesięcznego okresu obserwacji) poddano także wyniki podgrup chorych. Wnioskodawca zwraca uwagę na to, że badanie nie zostało zaprojektowane tak, by w sposób wiarygodny ocenić różnice między podgrupami chorych, powołując się m.in. na fakt iż część z wydzielonych podgrup ma niewielką liczebność.

Podczas analizy danych w podgrupach chorych przyjmujących w ramach CHEM - bendamustynę, CHOP lub CVP otrzymano analogiczne wyniki jak w populacji ogólnej badania. Jednak jedynie w przypadku pacjentów przyjmujących BEN (+OBI/RTX) różnica między grupami była istotna statystycznie. W przypadku podgrup wydzielonych na podstawie ryzyka, stadium lub sprawności pacjentów różnice między grupami przedstawiają się następująco:

- | | |
|--|--|
| o podgrupa o niskim ryzyku wg skali FLIPI – NS przewaga RTX | ryzyko na podstawie FLIPI |
| o podgrupy o umiarkowanym oraz wysokim wg skali FLIPI – IS przewaga OBI | |
| o podgrupy w stadium zaawansowania I i III – NS przewaga OBI | stadium zaawansowania według Ann Arbor |
| o podgrupa w stadium zaawansowania II – NS przewaga RTX | |
| o podgrupa w stadium zaawansowania IV – IS przewaga OBI | |
| o podgrupa z ECOG 0-1 – IS przewaga OBI | ECOG na początku badania |
| o podgrupa z ECOG 2 – NS przewaga OBI. | |

Krzywe Kaplana-Meier'a dla populacji ogólnej badania, a także z podziałem na przyjmowany schemat chemioterapii przedstawiają ryciny poniżej.





Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meier'a dla przeżycia wolnego od progresji choroby: w ocenie badacza (A) / niezależnej komisji (B) dla populacji ITT; w ocenie badacza dla podgrupy przyjmującej BEN (C), CHOP (D) i CVP (E). [źródło: Hiddemann 2018, Fig 2.]

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Odpowiedź na leczenie w badaniu GALLIUM była drugorzędowym punktem końcowym.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji. Pozostałe wyniki (także wyniki w ocenie badacza) zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy Rozdział 3.9.2. *Odpowiedź na leczenie*.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 26. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie [źródło: EU CTR 2017, Trotman 2017]

Ocena	Ocena niezależnej komisji							
Okres obserwacji	Zakończenie fazy indukcji (do około 7 mies.)							
Populacja	OBI		RTX		OBI		RTX	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N*	n (%)	N**
Ocena za pomocą PET	ocena bez wykorzystania PET				ocena z wykorzystaniem PET***			
Ogólna odpowiedź na leczenie (CR+PR)	548 (91,2%)	601	529 (88,0%)	601	263 (88,6%)	297	254 (85,2%)	298
	OR=1,41 (0,97; 2,05), p=0,074 (NS)				OR=1,34 (0,83; 2,16), p=0,232 (NS)			
Odpowiedź całkowita (CR)	171 (28,5%)	601	159 (26,5%)	601	212 (71,4%)	297	178 (59,7%)	298
	OR=1,11 (0,86; 1,42), p=0,438 (NS)				OR=1,68 (1,19; 2,37), p=0,003 (IS)			

* ocena nie była możliwa u 4,0% chorych, dane utracono dla 4,7% chorych

** ocena nie była możliwa u 3,5% chorych, dane utracono dla 4,3% chorych

*** N dla oceny z wykorzystaniem PET przyjęto na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego Trotman 2017

PET – pozytonowa tomografia emisyjna, OBI = OBI+CHEM→OBI, RTX = RTX+CHEM→RTX

W ocenie niezależnej komisji ogólną odpowiedź na leczenie (CR+PR) odnotowano u większości chorych (blisko 90%). W analizie wykorzystywano także pozytonową tomografię emisyjną. Przy ocenie z wykorzystaniem PET odsetek osób z ogólną odpowiedzią jest minimalnie niższy - ok. 87%. Różnica między grupami zarówno w przypadku oceny z wykorzystaniem PET i bez stosowania tej metody nie była istotna statystycznie.

W ocenie niezależnej komisji całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano u:

- ok. 27% pacjentów z FL przy ocenie bez wykorzystania PET
 - OBI – 28,5% vs RTX – 26,5% (OR=1,11 [0,86; 1,42], p=0,438 [NS])
- ok. 60% pacjentów z FL przy ocenie z wykorzystaniem PET
 - OBI – 71% vs RTX – 60% (OR=1,68 [1,19; 2,37], p=0,003 [IS]).

Różnicę pomiędzy oceną z wykorzystaniem PET i bez stosowania tej metody widać szczególnie w ocenie CR, gdzie odsetek chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie jest znacznie wyższy w porównaniu do oceny bez wykorzystania PET.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie GALLIUM

Ocenę bezpieczeństwa oparto o wyniki badania GALLIUM, w którym obinutuzumab stosowany był w skojarzeniu z chemioterapią (CVP lub CHOP lub BEN) w fazie indukcji, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (w tabelach w AWA zapisywane skrótowo jako OBI). W ramieniu komparatora stosowano analogicznie RTX (w tabelach w AWA zapisywane skrótowo jako RTX).

Pacjenci wykazujący odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) pod koniec terapii indukcyjnej kontynuowali terapię lekiem - otrzymali leczenie podtrzymujące rytuksymabem lub obinutuzumabem (zgodnie z randomizacją na początku badania). Natomiast u chorych ze stabilizacją choroby (SD) po zakończeniu leczenia indukcyjnego prowadzono obserwację.

Populację włączoną do analizy bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Populacja mITT była mniejsza (OBI=595, RTX=597) niż populacja pacjentów FL badania GALLIUM (OBI=601, RTX=601). Zgodnie z informacjami zawartymi w suplemencie do publikacji Marcus 2017:

- 3 pacjentów zrandomizowanych do grupy RTX nie otrzymała żadnego leku, a 4ty pacjentów otrzymał omyłkowo jedną dawkę OBI – pacjent ten został przypisany do grupy OBI w zakresie oceny bezpieczeństwa;
- 7 pacjentów zrandomizowanych do OBI nie otrzymali leki;
- 2 pacjentów z grupy OBI otrzymało w trakcie terapii omyłkowo RTX (odpowiednio 1000 mg i 3400 mg), ale pozostali w grupie OBI w zakresie analizy bezpieczeństwa ponieważ otrzymali OBI.

ZGONY**Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa – zgony (badanie GALLIUM) [Marcus 2017, Hiddemann 2018].**

Mediana okresu obserwacji	Interwencja Pkt. końcowy	OBI		RTX		OR (95% CI)	p	NNH
		%	N	%	N			
Badanie ogółem (ok. 34 mies.*)	Zgon ogółem	5,8%	601	7,7%	601	0,75 (0,47; 1,18)	NS	-
	Zgon z powodu progresji choroby #							
	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	4,0%	595	3,4%^	597	1,21 (0,66; 2,22)	NS	-
Badanie ogółem (ok. 41 mies.**)	Zgon ogółem	7,1%^^	595	8,7%	597	0,8 (0,52; 1,22)	NS	-

OBI = OBI+CHEM→OBI, RTX = RTX+CHEM→RTX

* mediana okresu obserw.: 34,8 mies. dla OBI i 34,4 mies. dla RTX [źródło: Marcus 2017]

** mediana okresu obserw.: 41,1 (0-61,1) dla OBI i 41,0 (0,1-61,8) dla RTX [źródło: Hiddemann 2018]

^ cztery dodatkowe zgony w grupie rytuksymabu nie są uwzględnione w tej sumie. Zgodnie z zasadami raportowania zawartymi w protokole, uznano, że są one czasowo niezwiązane ze stosowaniem badanego leku i dlatego nie zostały zgłoszone jako zdarzenia niepożądane [źródło: Marcus 2017, tab.3].

^^ jeden dodatkowy pacjent (zrandomizowany do grupy OBI+BEN) zmarł, ale został wykluczony z populacji bezpieczeństwa FL, ponieważ nie otrzymywał żadnego leku [źródło: Hiddemann 2018, tab.4]

niepublikowane dane wnioskodawcy

W badaniu GALLIUM, dla mediany okresu obserwacji 41 mies., zgony ogółem odnotowano u niższego odsetka chorych w grupie OBI (7,1%) niż w grupie RTX (8,7%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

ZDARZENIE NIEPOŻĄDANE**Zdarzenie niepożądane ogółem****Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania OBI vs RTX w leczeniu FL (badanie GALLIUM) [Marcus 2017, Hiddemann 2018].**

Mediana okresu obserwacji	Faza indukcji (około 7 mies.)		Faza podtrzymania lub obserwacji (24 mies.)		Follow-up		Badanie ogółem (ok. 34 mies.^)		Badanie ogółem (ok. 41 mies.^^)	
	OBI N=595	RTX N=597	OBI N=548	RTX N=535	OBI N=427	RTX N=428	OBI N=595	RTX N=597	OBI N=595	RTX N=597
Interwencja AE ogółem	97,5%	96,6%	91,4%	85,6%	30,4%	24,8%	99,5%	98,3%	99,7%	98,0%
	OR=1,34 (0,68; 2,64) NS		OR=1,79 (1,22; 2,63) IS (p=0,003) NNH=16 (10; 50)		OR=1,33 (0,98; 1,80) NS		OR=3,36 (0,92; 12,28) NS		OR=6,08 (1,36; 27,29) p=0,018 (IS) NNH=60 (35; 220)	
dowolny stopień	60,0%	56,3%	37,4%	31,6%	13,1%	7,7%	74,6%	67,8%	75,5%	68,5%
	OR=1,17 (0,93; 1,47) NS		OR=1,29 (1,01; 1,66) IS (p=0,044) NNH=16 (9; 500)		OR=1,81 (1,15; 2,84) IS (p=0,01) NNH=20 (11; 100)		OR=1,39 (1,08; 1,79) IS (p=0,01) NNH=15 (9; 61)		OR=1,41 (1,1; 1,82) p=0,008 (IS) NNH=15 (9; 54)	
stopień≥3	0,7%*	0,5%*	1,8%**	1,9%**	2,3%***	1,6%***	4,0%	3,4%	4,0%	3,5%
	OR=1,34 (0,30; 6,01) NS		OR=0,98 (0,40; 2,36) NS		OR=1,44 (0,54; 3,82) NS		OR=1,21 (0,66; 2,22) NS		OR=1,15 (0,63; 2,09) p=0,64 (NS)	
stopień 5	27,9%	24,1%	24,5%	20,6%	11,0%	7,9%	46,1%	39,9%	47,2%	41,2%
	OR=1,22 (0,94; 1,58) NS		OR=1,25 (0,94; 1,66) NS		OR=1,43 (0,90; 2,28) NS		OR=1,29 (1,02; 1,62) IS (p=0,031) NNH=16 (8; 100)		OR=1,28 (1,02; 1,61) p=0,036 (IS) NNH=17 (9; 255)	

AE stopnia 5 – tj. zgon z powodu zdarzeń niepożądanych, OBI = OBI+CHEM→OBI, RTX = RTX+CHEM→RTX

^ mediana okresu obserw.: 34,8 mies. dla OBI i 34,4 mies. dla RTX [źródło: Marcus 2017]

^^ mediana okresu obserw.: 41,1 (0-61,1) dla OBI i 41,0 (0,1-61,8) dla RTX [źródło: Hiddemann 2018]

* OBI: 4 zgony (z powodu wstrząsu kardiogenego, zapalenia płuc (2) i odwodnienia), RTX: 3 zgony (z powodu niewydolności wielonarządowej, wstrząsu septycznego i polineuropatii)

** OBI: 10 zgonów (z powodu wstrząsu kardiogennego, krwotoku z przewodu pokarmowego, zgonu z nieokreślonej przyczyny, zapalenia płuc, zakażenia Staphylococcal, ALL, AML, nowotworu wątroby, ostrego urazu płuc i niewydolności oddechowej), RTX: 10 zgonów (z powodu zatrzymania akcji serca, zawału mięśnia sercowego, zgonu z nieokreślonej przyczyny, niewydolności wielonarządowej, nowotworu jelita grubego, nowotworu żołądka, gruczolakoraka płuca, czerniaka złośliwego, raka neuroendokrynnego skóry i encefalopatii)

*** OBI: 10 zgonów (z powodu krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego, niejasnych zaburzeń, zapalenia płuc, zakażenia dolnych dróg układu oddechowego, zakażenia płuc, zakażenia dróg oddechowych, posocznicy, NDRP, NDRP w stadium IV, zakażenia okrężnicy Clostridium difficile, zespołu mielodysplastycznego i nowotworu gruczołu krokowego), RTX: 7 zgonów (z powodu ogólnych zaburzeń fizycznych, zapalenia płuc, hiperkalcemii, krwaka mózgu, zdarzenia sercowo-naczyniowego, udaru niedokrwiennego i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc)

Podczas trwania badania GALLIUM (mediana okresu obserwacji ok. 34 mies) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść OBI w zakresie:

- odsetka pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3 i powyżej (OR=1,39 (1,08; 1,79), p=0,01, NNH=15);
- odsetka pacjentów u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (OR=1,29 (1,02; 1,62), p=0,03, NNH=16).

W fazie indukcji badania GALLIUM (Marcus 2017) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Natomiast w trakcie fazy podtrzymania zaobserwowano istotny statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie OBI (niż RTX), u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (OR=1,79 (1,22; 2,63), p=0,003, NNH=16) oraz zdarzenia niepożądane stopnia 3 i powyżej (OR=1,29 (1,01; 1,66), p=0,04, NNH=16). Także w fazie follow-up obserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść OBI w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3 i powyżej (OR=1,81 (1,15; 2,84), p=0,01, NNH=20).

Natomiast zgodnie z wynikami z publikacji Hiddemann 2018, dla mediany okresu obserwacji 41 mies., zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść OBI w zakresie:

- odsetka pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia (OR=6,08 (1,36; 27,29), p=0,018, NNH=60);
- odsetka pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3 i powyżej (OR=1,41 (1,1; 1,82), p=0,008, NNH=15);
- odsetka pacjentów u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (OR=1,28 (1,02; 1,61), p=0,036, NNH=17).

Wybrane zdarzenie niepożądane

Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dla porównania OBI vs. RTX (badanie GALLIUM) na podstawie publikacji Marcus 2017 ([tab. 4])

AE szczególnego zainteresowania		Wszystkie AE		AE stopnia 3-5		SAE	
		OBI N=595	RTX N=597	OBI N=595	RTX N=597	OBI N=595	RTX N=597
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		460 (77,3%)	418 (70,0%)	119 (20,0%)	93 (15,6%)	108 (18,2%)	86 (14,4%)
		OR=1,46 (1,13; 1,89) p=0,004 (IS) NNH=14 (8; 50)		OR=1,35 (1,00; 1,83) p=0,046 (IS) NNH=25 (11; 1000)		OR=1,32 (0,97; 1,80) p=0,08 (NS)	
Neutropenia		301 (50,6%)	269 (45,1%)	273 (45,9%)	236 (39,5%)	50 (8,4%)	44 (7,4%)
		OR=1,25 (0,99; 1,57) p=0,056 (NS)		OR=1,30 (1,03; 1,63) p=0,027 (IS) NNH=16 (8; 100)		OR=1,15 (0,76; 1,76) p=0,508 (NS)	
Reakcje szczególnego zainteresowania związane z infuzją	Dowolne zdarzenie	406 (68,2%)	349 (58,5%)	74 (12,4%)	40 (6,7%)	33 (5,5%)	14 (2,3%)
		OR=1,53 (1,20; 1,94) p<0,001 (IS) NNH=10 (6; 25)		OR=1,98 (1,32; 2,96) p<0,001 (IS) NNH=16 (11; 50)		OR=2,45 (1,29; 4,62) p=0,006 (IS) NNH=33 (20; 100)	
	Zdarzenie związane z infuzją przeciwciała	353 (59,3%)	292 (48,9%)	63 (10,6%)	30 (5,0%)	28 (4,7%)	12 (2,0%)
		OR=1,52 (1,21; 1,92) p<0,001 (IS) NNH=10 (6; 20)		OR=2,24 (1,43; 3,51) p<0,001 (IS) NNH=16 (11; 33)		OR=2,41 (1,21; 4,78) p=0,012 (IS) NNH=33 (20; 100)	

Zespół rozpadu guza		6 (1,0%)	3 (0,5%)	6 (1,0%)	3 (0,5%)	3 (0,5%)	1 (0,2%)
		OR=2,02 (0,50; 8,10) p=0,323 (NS)		OR=2,02 (0,50; 8,10) p=0,323 (NS)		OR=3,02 (0,31; 29,12) p=0,339 (NS)	
Zdarzenia sercowe		78 (13,1%)	58 (9,7%)	22 (3,7%)	17 (2,8%)	26 (4,4%)	12 (2,0%)
		OR=1,40 (0,98; 2,01) p=0,066 (NS)		OR=1,31 (0,69; 2,49) p=0,411 (NS)		OR=2,23 (1,11; 4,46) p=0,024 (IS) NNH=50 (25; 250)	
Trombocytopenia		68 (11,4%)	45 (7,5%)	36 (6,1%)	16 (2,7%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)
		OR=1,58 (1,07; 2,35) p=0,023 (IS) NNH=25 (14; 100)		OR=2,34 (1,28; 4,26) p=0,006 (IS) NNH=33 (16; 100)		OR=4,03 (0,45; 36,20) p=0,213 (NS)	
Drugi nowotwór	Nieczerniakowy rak skóry	18 (3,0%)	14 (2,3%)	7 (1,2%)	3 (0,5%)	9 (1,5%)	3 (0,5%)
		OR=1,30 (0,64; 2,64) p=0,469 (NS)		OR=2,36 (0,61; 9,16) p=0,216 (NS)		OR=3,04 (0,82; 11,29) p=0,097 (NS)	
	Nowotwór hematologiczny	6 (1,0%)	0	6 (1,0%)	0	6 (1,0%)	0
		OR=7,48 (1,50; 37,17) p=0,079 (IS) NNH=100 (50; 1000)		OR=7,48 (1,50; 37,17) p=0,079 (IS) NNH=100 (50; 1000)		OR=7,48 (1,50; 37,17) p=0,079 (IS) NNH=100 (50; 1000)	
Inny nowotwór	22 (3,7%)	18 (3,0%)	17 (2,9%)	15 (2,5%)	18 (3,0%)	16 (2,7%)	
Zespoły mielodysplastyczne		2 (0,3%)	0	2 (0,3%)	0	2 (0,3%)	0
		OR=7,43 (0,46; 118,87) p=0,156 (NS)		OR=7,43 (0,46; 118,87) p=0,156 (NS)		OR=7,43 (0,46; 118,87) p=0,156 (NS)	
Perforacja przewodu pokarmowego		4 (0,7%)	3 (0,5%)	3 (0,5%)	0	3 (0,5%)	0
		OR=1,34 (0,30; 6,01) p=0,702 (NS)		OR=7,44 (0,77; 71,65) p=0,082 (NS)		OR=7,44 (0,77; 71,65) p=0,082 (NS)	
Zdarzenia krwotoczne		57 (9,6%)	62 (10,4%)	5 (0,8%)	7 (1,2%)	6 (1,0%)	5 (0,8%)
		OR=0,91 (0,63; 1,34) p=0,643 (NS)		OR=0,71 (0,23; 2,26) p=0,567 (NS)		OR=1,21 (0,37; 3,97) p=0,758 (NS)	

SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane, **OBI** = OBI+CHEM→OBI, **RTX** = RTX+CHEM→RTX

Spośród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie publikacji Marcus 2017 (badanie GALLIUM), zdarzenia które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze szczególnego zainteresowania (77% vs 70% [ogółem], 20% vs 16% [stopnia ≥ 3]);
- neutropenia szczególnego zainteresowania (46% vs 40% [stopnia ≥ 3]);
- reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją (68% vs 59% [ogółem], 12% vs 7% [stopnia ≥ 3], 6% vs 2% [ciężkie]);
- reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją przeciwciała (59% vs 49% [ogółem], 11% vs 5% [stopnia ≥ 3], 5% vs 2% [ciężkie]);
- zdarzenia sercowe (4% vs 2% [ciężkie]);
- trombocytopenia (11% vs 8% [ogółem], 6% vs 3% [stopnia ≥ 3]);
- drugi nowotwór - nowotwór hematologiczny (6% vs 0% [zarówno ogółem, jak i stopnia ≥ 3 oraz ciężkie]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w częstości występowania: zespołu rozpadu guza, nieczerniakowego raka skóry (jako drugiego nowotworu), innego (drugiego) nowotworu, zespołów mielodysplastycznych, perforacji przewodu pokarmowego oraz zdarzeń krwotocznych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów i narządów, w przypadku których odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami w badaniu GALLIUM. Wszystkie pozostałe

ciężkie zdarzenia niepożądane przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w Rozdziale 3.10.3. *Ciężkie zdarzenia niepożądane*.

Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane, w przypadku których odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami w badaniu GALLIUM (Marcus 2017) [na podstawie analizy wnioskodawcy]

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBI	RTX	OR (95% CI)	p	NNT
			N=595 n (%)	N=597 n (%)			
Mediana okresu obserwacji: ~34 mies.							
Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Marcus 2017	Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Ogółem	38 (6,4%)	21 (3,5%)	1,87 (1,08; 3,23)	IS	33 (20; 250)
Marcus 2017	Ciężki drugi nowotwór (złośliwy lub nieokreślony) specjalnego zainteresowania*	Ogółem	31 (5,2%)	17 (2,8%)	1,88 (1,03; 3,43)	IS	50 (20; 1000)
Niepublikowane dane wnioskodawcy	Ciężki drugi nowotwór (złośliwy, łagodny lub nieokreślony)*	Ogółem					
Marcus 2017	Ciężki nowotwór hematologiczny specjalnego zainteresowania	Ogółem	6 (1,0%)	0 (0,0%)	7,48 (1,50; 37,17)	IS	100 (50; 1000)
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Marcus 2017	Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Ogółem	16 (2,7%)	6 (1,0%)	2,72 (1,06; 7,00)	IS	50 (33; 500)
Ciężkie zaburzenia serca							
Marcus 2017	Ciężkie zaburzenia serca ogółem	Ogółem	26 (4,4%)	12 (2,0%)	2,23 (1,11; 4,46)	IS	50 (25; 250)
Marcus 2017	Ciężka bradykardia zatokowa	Ogółem	5 (0,8%)	0 (0,0%)	7,46 (1,29; 43,21)	IS	100 (50; 2500)
Marcus 2017	Ciężkie zdarzenia sercowe specjalnego zainteresowania	Ogółem	26 (4,4%)	12 (2,0%)	2,23 (1,11; 4,46)	IS	50 (25; 250)
Ciężkie zaburzenia naczyniowe							
Marcus 2017	Ciężkie niedociśnienie	Ogółem	6 (1,0%)	0 (0,0%)	7,48 (1,50; 37,17)	IS	100 (50; 1000)
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit							
Marcus 2017	Ciężkie zapalenie żołądka i jelit	Ogółem	7 (1,2%)	1 (0,2%)	7,10 (0,87; 57,85)	IS	100 (50; 1000)
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Marcus 2017	Ciężkie reakcje związane z infuzją	Ogółem	27 (4,5%)	11 (1,8%)	2,53 (1,24; 5,15)	IS	33 (20; 100)
Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Marcus 2017	Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ogółem	41 (6,9%)	21 (3,5%)	2,03 (1,18; 3,48)	IS	33 (17; 100)

* nowotwór zdiagnozowany 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia

Istotnie statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną na niekorzyść terapii OBI zaobserwowano, z podziałem według klasyfikacji układów i narządów, dla następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych:

- ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
 - ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem - 6,4% vs 3,5%
 - ciężki drugi nowotwór (złośliwy lub nieokreślony) specjalnego zainteresowania - 5,2% vs 2,8%
 - ciężki drugi nowotwór (złośliwy, łagodny lub nieokreślony) -
 - ciężki nowotwór hematologiczny specjalnego zainteresowania - 1,0% vs 0,0%
- ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania
 - ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem - 2,7% vs 1,0%
- ciężkie zaburzenia serca

- ciężkie zaburzenia serca ogółem - 4,4% vs 2,0%
- ciężka bradykardia zatokowa - 0,8% vs 0,0%
- ciężkie zdarzenia sercowe *specjalnego zainteresowania* - 4,4% vs 2,0%
- ciężkie zaburzenia naczyniowe
 - ciężkie niedociśnienie - 1,0% vs 0,0%
- ciężkie zaburzenia żołądka i jelit
 - ciężkie zapalenie żołądka i jelit - 1,2% vs 0,2%
- ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
 - ciężkie reakcje związane z infuzją - 4,5% vs 1,8%
- ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
 - ciężkie urazy, zatrucia - 6,9% vs 3,5%.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Gazyvaro

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w niniejszym punkcie zostały zidentyfikowane w fazie leczenia indukcyjnego, podtrzymującego i w fazie obserwacji (follow-up) u pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. indolent Non-Hodgkin lymphoma; iNHL), w tym u pacjentów z FL oraz podczas leczenia i fazy obserwacji (follow-up) u pacjentów z PBL w trzech głównych badaniach klinicznych:

- CLL11 (N=781): pacjenci z wcześniej nieleczoną PBL
- GALLIUM (N=1390): pacjenci z wcześniej nieleczonym iNHL (u 86% występował FL)
- GADOLIN (N=392): pacjenci z iNHL (wśród nich 81% pacjentów z 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.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 31. Zestawienie działań niepożądanych, które występowały z większą częstością (różnica o $\geq 2\%$ w porównaniu z grupą porównawczą) u pacjentów przyjmujących produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią*

Częstość	Gazyvaro + chemioterapia* (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)	
	Wszystkie stopnie	Stopnie 3-5 [†]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, pólpassiec	
Często	Opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, grypa, zapalenie jamy ustnej i nosogardzieli	Zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc, zakażenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, pólpassiec
Niezbyt często		Zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie błony śluzowej

		nosa, grypa, opryszczka jamy ustnej
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (w tym torbiele i polipy)		
Często	Rak kolczystokomórkowy skóry	Rak kolczystokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia	Neutropenia, małopłytkowość
Często	Ból węzłów chłonnych	Niedokrwistość, leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Często	Zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokaliemia	Zespół rozpadu guza, hipokaliemia
Niezbyt często		Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Ból głowy	
Niezbyt często		Ból głowy
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	Bezsenna	
Często	Depresja, lęk	
Niezbyt często		Bezsenna, depresja, lęk
Zaburzenia oka		
Często	Przekrwienie oka	
Zaburzenia serca		
Często	Migotanie przedsionków, niewydolność serca	Migotanie przedsionków, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel	
Często	Niedrożność nosa, katar, ból jamy ustnej i gardła	
Niezbyt często		Kaszel, ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Bardzo często	Biegunka, zaparcia	
Często	Niestrawność, zapalenie jelita grubego, guzki krwawnicze	Biegunka, zapalenie jelita grubego
Niezbyt często		Zaparcia, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie, świąd	
Często	Nocne poty, wyprysk	
Niezbyt często		Świąd, nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców	
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kończyn, ból kości	Ból kończyn
Niezbyt często		Ból stawów, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	Bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu	
Niezbyt często		Dysuria, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Gorączka, astenia	
Często	Ból w klatce piersiowej	Gorączka, astenia

Niezbyt często		Ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne		
Często	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych
Uszkodzenia, zatrucia, powikłania po zabiegach		
Bardzo często	Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z wlewem

† Nie zaobserwowano działań niepożądanych stopnia 5 z różnicą $\geq 2\%$ pomiędzy grupami badania

* Chemioterapia: chlorambucyl w PBL; BEN/CHOP/CVP w iNHL, w tym w FL

Opis wybranych działań niepożądanych (dla wskazania: indolentny chłoniak nieziarniczny, w tym chłoniak grudkowy)

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem stopnia 3 do 4 wystąpiły u 12% pacjentów. Ogółem częstość występowania reakcji związanych z wlewem w cyklu 1. była większa w grupie otrzymującej Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią niż u pacjentów z grupy porównawczej. U pacjentów przyjmujących Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania reakcji związanych z wlewem była największa w dniu 1. i stopniowo zmniejszała się podczas kolejnych infuzji. Tendencja spadkowa utrzymywała się podczas monoterapii produktem Gazyvaro w leczeniu podtrzymującym. Po zakończeniu cyklu 1. częstość występowania reakcji związanych z wlewem w kolejnych wlewach była porównywalna pomiędzy grupą otrzymującą Gazyvaro a odpowiednią grupą porównawczą. Ogółem, reakcja związana z wlewem prowadząca do zaprzestania leczenia produktem Gazyvaro wystąpiła u 3% pacjentów.

Neutropenia i zakażenia

W grupie otrzymującej produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią, częstość występowania neutropenii stopnia 1 do 4 (50%) była większa niż w grupie porównawczej, przy zwiększonym ryzyku występującym w okresie leczenia indukcyjnego. Częstość występowania długotrwałej neutropenii i neutropenii o późnym początku wyniosła odpowiednio 3% i 7%. Częstość występowania infekcji wyniosła 81% w grupie otrzymującej Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią (zdarzenia stopnia 3-5 zaobserwowano u 22% pacjentów, a zdarzenia śmiertelne u 3% pacjentów). U pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę G-CSF częstość występowania zakażeń stopnia 3-5 była mniejsza.

Małopłytkowość i zdarzenia krwotoczne

Częstość występowania małopłytkowości wyniosła 14%. Małopłytkowość występowała częściej w cyklu 1. w grupie otrzymującej Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią. Małopłytkowość występująca podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin po zakończeniu infuzji (małopłytkowość ostra) była częściej obserwowana u pacjentów w grupie otrzymującej Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią niż w grupie porównawczej. Częstość występowania zdarzeń krwotocznych była podobna we wszystkich grupach badanych. Zdarzenia krwotoczne i zdarzenia krwotoczne stopnia 3-5 występowały odpowiednio u 12% i 5% pacjentów. Natomiast śmiertelne zdarzenia krwotoczne wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów; żadne śmiertelne zdarzenie niepożądane nie wystąpiło w cyklu 1.

Szczególne grupy pacjentów (dla wskazania: indolentny chłoniak nieziarniczny, w tym chłoniak grudkowy)

Pacjenci w podeszłym wieku

W głównych badaniach klinicznych (GALLIUM, GADOLIN) z udziałem pacjentów z iNHL w wieku 65 lat lub starszych wystąpiło więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym lub wymagających zakończenia leczenia, niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

W głównych badaniach klinicznych (GALLIUM, GADOLIN) z udziałem pacjentów z iNHL, odpowiednio u 5% (35 z 698) i 8% (15 ze 194) leczonych produktem leczniczym Gazyvaro występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U tych pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym oraz zdarzenia niepożądane wymagające zakończenia leczenia, w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min. Z badań wykluczono pacjentów z klirensiem kreatyniny < 40 ml/min.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych

Postępująca wieloogniskowa encefalopatia

Zgłoszono występowanie PML u pacjentów leczonych produktem Gazyvaro.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów leczonych produktem Gazyvaro.

Perforacja żołądkowo-jelitowa

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro, głównie w leczeniu indolentnego chłoniaka nieziarnicznego, zgłaszano przypadki perforacji żołądkowo-jelitowej. Perforacja żołądkowo-jelitowa wystąpiła u nie więcej niż 1% pacjentów uczestniczących w głównych badaniach klinicznych dotyczących iNHL.

Pogorszenie współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem Gazyvaro występowały przypadki zaburzeń rytmu (migotanie przedsionków, tachyarytmia), dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu na stronie FDA, URPL oraz EMA.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne - badanie GALLIUM (Marcus 2017, Hiddemann 2018) - badające skuteczność obinutuzumabu skojarzonego z chemioterapią (CVP/CHOP/BEN) w porównaniu z skojarzeniem rytuksymabu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym w leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymującym.

Skuteczność

Wyniki badania GALLIUM (mediana okresu obserwacji 41 mies. – wyniki pochodzące z publikacji Hiddemann 2018) wskazują, że mediany **czasu przeżycia całkowitego** nadal nie zostały osiągnięte (43 zgonów w ramieniu OBI i 52 w ramieniu RTX). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu wśród chorych (HR=0,82 (0,54, 1,22), p=0,32).

W ramach analizy **jakości życia** ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-Lym oraz na podstawie kwestionariusza EuroQoL-5D (EQ-5D) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych, w każdym analizowanym punkcie czasowym była istotna klinicznie i zbliżona w obu analizowanych grupach.

Dla 41 mies. okresu obserwacji [Hiddemann 2018] mediany PFS nadal nie zostały osiągnięte, natomiast wartość parametru HR świadczy o **32% (w ocenie badacza) lub 28% (w ocenie niezależnej komisji) mniejszym ryzyku** wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, przy utrzymującej się istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W ocenie niezależnej komisji ogólną odpowiedź na leczenie (CR+PR) odnotowano na koniec fazy indukcji u większości chorych (blisko 90%). W analizie wykorzystywano także pozytonową tomografię emisyjną. Przy ocenie z wykorzystaniem PET odsetek osób z ogólną odpowiedzią jest minimalnie niższy - ok. 87%. Różnica między grupami zarówno w przypadku oceny z wykorzystaniem PET i bez stosowania tej metody nie była istotna statystycznie.

Natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) w ocenie niezależnej komisji odnotowano u: ok. 27% pacjentów z FL przy ocenie bez wykorzystania PET (NS różnice między grupami: OBI – 28,5% vs RTX – 26,5% [OR=1,11 [0,86; 1,42]] / ok. 60% pacjentów z FL przy ocenie z wykorzystaniem PET (istotna statystycznie różnica między grupami: OBI – 71% vs RTX – 60% (OR=1,68 [1,19; 2,37])).

Różnicę pomiędzy oceną z wykorzystaniem PET i bez stosowania tej metody widać szczególnie w ocenie CR, gdzie odsetek chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie jest znacznie wyższy w porównaniu do oceny bez wykorzystania PET.

Bezpieczeństwo

W badaniu GALLIUM, dla mediany okresu obserwacji 41 mies., zgony ogółem odnotowano u niższego odsetka chorych w grupie OBI (7,1%) niż w grupie RTX (8,7%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Podczas trwania badania GALLIUM (mediana okresu obserwacji ok. 41 mies. – dane z publikacji Hiddemann 2018) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść OBI w zakresie: odsetka pacjentów u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia** (OR=6,08 (1,36; 27,29), p=0,018, NNH=60), **zdarzenia niepożądane stopnia 3 i powyżej** (OR=1,41 (1,1; 1,82), p=0,008, NNH=15) oraz **ciężkie zdarzenia niepożądane** (OR=1,28 (1,02; 1,61), p=0,036, NNH=17).

Spośród **zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania** na podstawie publikacji Marcus 2017 (dane dla mediany okresu obserwacji ok. 34 mies. – publikacja Hiddemann 2018 z aktualniejszymi danymi nie zawiera całości analogicznych wyników dotyczących AE szczególnego zainteresowania), zdarzenia które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze szczególnego zainteresowania (77% vs 70% [ogółem], 20% vs 16% [stopnia \geq 3]);
- neutropenia szczególnego zainteresowania (46% vs 40% [stopnia \geq 3]);
- reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją (68% vs 59% [ogółem], 12% vs 7% [stopnia \geq 3], 6% vs 2% [ciężkie]);
- reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją przeciwciała (59% vs 49% [ogółem], 11% vs 5% [stopnia \geq 3], 5% vs 2% [ciężkie]);
- zdarzenia sercowe (4% vs 2% [ciężkie]);
- trombocytopenia (11% vs 8% [ogółem], 6% vs 3% [stopnia \geq 3]);
- drugi nowotwór - nowotwór hematologiczny (6% vs 0% [zarówno ogółem, jak i stopnia \geq 3 oraz ciężkie]).

Istotnie statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną na niekorzyść terapii OBI zaobserwowano, z podziałem według klasyfikacji układów i narządów, dla następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych:

- *ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):* ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem, ciężki drugi nowotwór (złośliwy lub nieokreślony) specjalnego zainteresowania, ciężki drugi nowotwór (złośliwy, łagodny lub nieokreślony), ciężki nowotwór hematologiczny specjalnego zainteresowania;
- *ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem;
- *ciężkie zaburzenia serca:* ciężkie zaburzenia serca ogółem, ciężka bradykardia zatokowa, ciężkie zdarzenia sercowe specjalnego zainteresowania;
- *ciężkie zaburzenia naczyniowe:* ciężkie niedociśnienie;
- *ciężkie zaburzenia żołądka i jelit:* ciężkie zapalenie żołądka i jelit;
- *ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* ciężkie reakcje związane z infuzją;
- *ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:* ciężkie urazy, zatrucia.

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 analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **obinutuzumabu** w ramach programu lekowego „**Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)**”, jako terapii dodanej do chemioterapii w leczeniu indukcyjnym a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, w porównaniu do rytuksymabu dodanego do chemioterapii w leczeniu indukcyjnym a następnie monoterapii rytuksymabem w leczeniu podtrzymującym.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności oraz analiza kosztów-efektywności.

Porównywane interwencje

OBI+BEN		RTX+BEN
OBI+CHOP	vs	RTX+CHOP
OBI+CVP		RTX+CVP

Komentarz AOTMiT:

W głównym badaniu analizy GALLIUM chemioterapią najczęściej kojarzoną z interwencją i komparatorem była bendamustyna (57,4% w ramieniu OBI i 56,7% w ramieniu RTX), w dalszej kolejności CHOP (nieco ponad 30%) i CVP (około 10%). Taka struktura terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego chłoniaka grudkowego nie odpowiada polskiej praktyce klinicznej, gdzie większość chorych stosuje CVP lub CHOP, a bendamustyna jest refundowana tylko u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin. Mniejszy udział stosowania bendamustyny wynika z opinii ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię i danych NFZ. Zdaniem Profesora dr hab. n. med. Jana Walewskiego 50% chorych z populacji docelowej otrzymuje aktualnie RTX+CVP, 40% RTX+CHOP, a tylko 10% RTX+BEN (jest to więc struktura zupełnie odmienna od zastosowanej w badaniu). Wpływa to negatywnie na przenoszalność wyników badania na polską praktykę kliniczną, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że z abstraktu Hiddemann 2017 wynikają różnice w skuteczności w zależności od stosowanego skojarzenia (np. skuteczność schematów z bendamustyną wydaje się większa niż schematów z CVP, więc efekt wykazany w badaniu GALLIUM może być trudny do uzyskania przy innej strukturze stosowanych leków).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta.

Horizont czasowy

Dożywotni (40-letni).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W modelu wykonanym w programie MS Excel 2010 wyodrębniono następujące główne stany zdrowia:

- PFS (aktywna terapia/brak aktywnej terapii);
- wczesne PD (w ciągu 2 pierwszych lat);
- późne PD (w kolejnych latach);

- zgon.

Ponieważ dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania GALLIUM są bardzo niedojrzałe nie wykonano modelu typu partitioned survival (opartego o krzywe OS i PFS), lecz OS oszacowano w oparciu o PFS oraz czas przeżycia po progresji choroby. Nie wykazano przy tym, aby poprawa w PFS przekładała się na wydłużone przeżycie, a model zakłada taką zależność. W modelu wykorzystano PFS w ocenie badacza a nie niezależnej komisji.

Początkowo wszyscy chorzy znajdują się w stanie PFS w trakcie aktywnego leczenia i mają przypisane użyteczność i koszty związane z leczeniem. Możliwe jest przejście do stanu PFS brak aktywnego leczenia, progresja albo zgon. Czas aktywnego leczenia wyznacza time to off treatment z badania GALLIUM (dane niepublikowane).

W stanie PFS bez aktywnego leczenia znajdują się chorzy po aktywnym leczeniu, a przed progresją choroby. Przypisano im wartości użyteczności jak dla stanu PFS w czasie aktywnej terapii oraz koszty opieki poza aktywnym leczeniem.

Chorzy, którzy progresują w trakcie leczenia lub są nieleczeni w ciągu pierwszego roku, przechodzą do stanu wczesne PD (rok 0-1). Chorzy, którzy progresują w późniejszych latach, przechodzą do stanu późne PD (rok 2+). Wnioskodawca uzasadnia wydzielenie wczesnej i późnej progresji faktem, że dane OS z badania GALLIUM są bardzo niedojrzałe, a dzielenie na dwa wyżej wspomniane stany ułatwia dostosowanie rozkładów statystycznych do czasu przeżycia po progresji choroby.

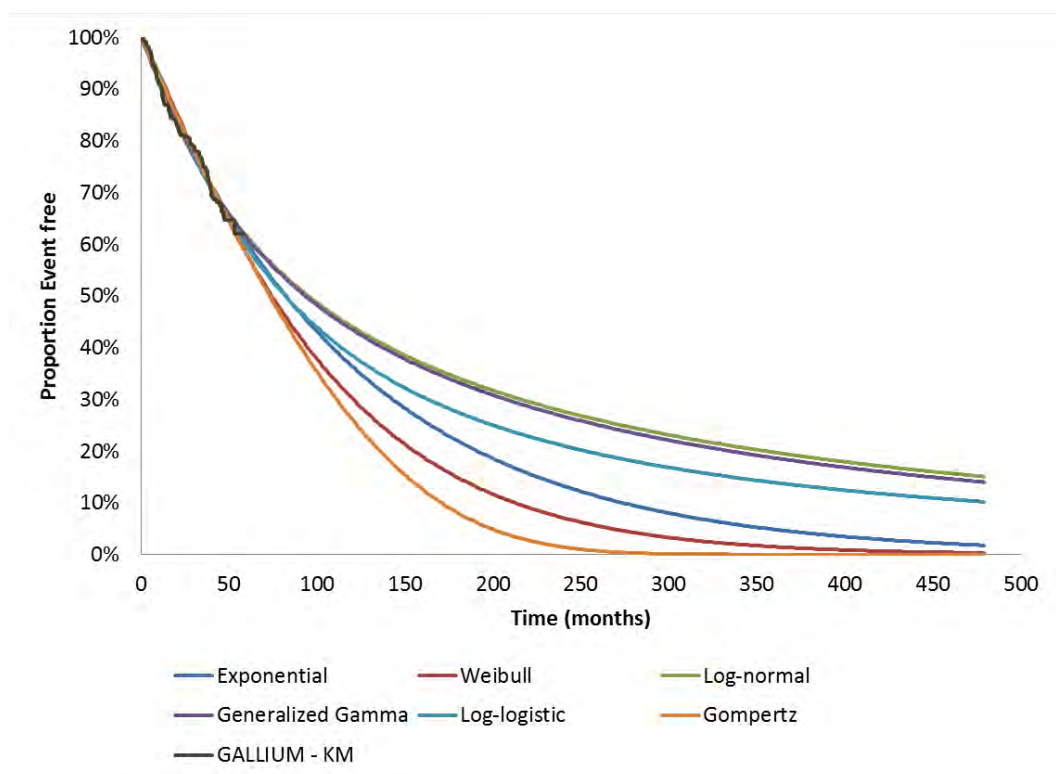
Stanem końcowym w modelu jest zgon, będący oczywiście stanem absorbującym. Mogą do niego przechodzić chorzy z każdego innego stanu.

Długość cyklu modelu wynosi miesiąc; zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

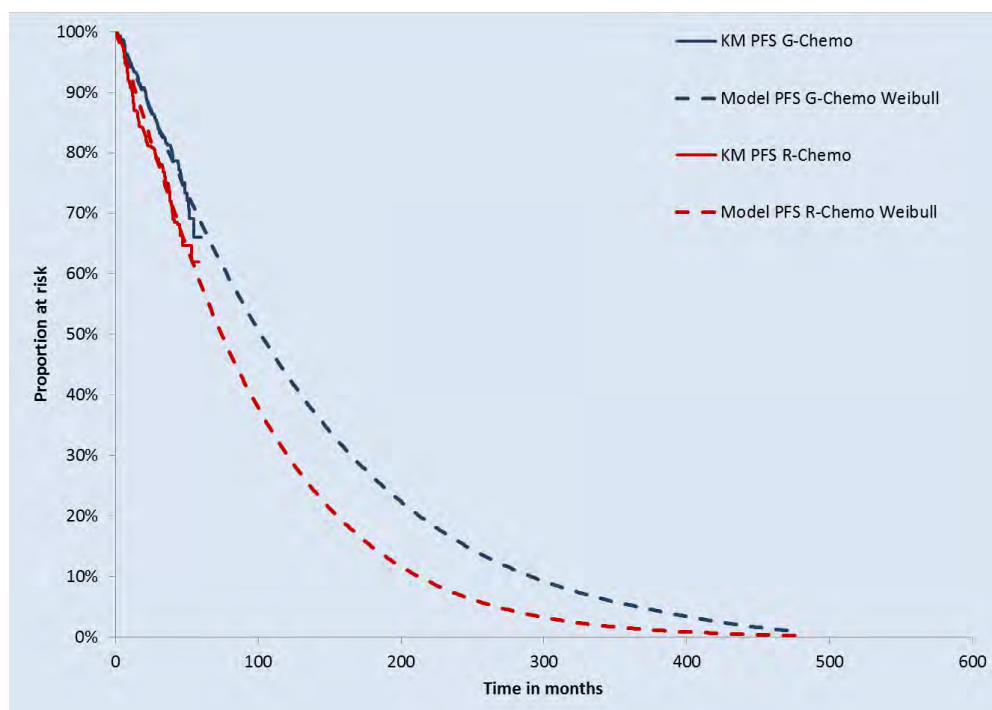
Efektywność interwencji

Do modelowania efektów zdrowotnych wykorzystano **niedojrzałe** dane z badania GALLIUM – chorzy nie doświadczają progresji choroby bądź zgonu, a więc pozostają w stanie PFS tak długo jak wynika to z prawdopodobieństwa pozostania w stanie PFS w badaniu GALLIUM. W celu ekstrapolacji danych daleko poza okres obserwacji do krzywej Kaplana-Meier'a dopasowano funkcję parametryczną. Wybrano rozkład Weibulla ze względu na wiarygodny zdaniem wnioskodawcy kształt wykresu i ocenę ekspertów klinicznych współpracujących z twórcami modelu centralnego, przy dużej rozbieżności rysunku krzywej w zależności od dobranego rozkładu (niedojrzałość danych zwiększa niepewność przebiegu krzywej). Różnice w przebiegu krzywej w zależności od dobranego rozkładu przedstawia rysunek poniżej, bardzo wydatnie obrazujący niepewność związaną z ekstrapolacją.



Rysunek 1. Krzywa PFS dla RTx+CHEM z badania GALLIUM i dopasowane do niej różne krzywe parametryczne ekstrapolujące dane na dożywni horyzont czasowy

Do krzywej z ramienia interwencji również dopasowano rozkład Weibulla, uzyskując poniższe przebiegi krzywej (dla komparatora i interwencji).



Rysunek 2. Krzywe PFS przy rozkładzie Weibulla w ramieniu OBI+CHEM i w ramieniu RTx+CHEM

Przy ekstrapolacji danych efekt korzystania z OBI utrzymuje się w czasie, podczas gdy można zaobserwować, że pod koniec okresu obserwacji krzywe dla interwencji i komparatora zbliżały się do siebie, czego nie oddają krzywe ekstrapolowane. Założenie o utrzymywaniu się efektu w czasie nie jest poparte dowodami, można więc

podsumować, że dane kliniczne z badania GALLIUM sugerują pozytywny wpływ OBI na PFS w krótkim horyzoncie czasowym, jednak długoterminowy efekt wynikający z zastąpienia RTX OBI nie jest znany. W tej sytuacji, należałoby przeprowadzić modelowanie wariantowe w tym zakresie, zamiast optymistycznego przyjęcia, że korzyść ze stosowania OBI będzie utrzymywała się w czasie.

W czasie stanu PFS, chorzy mogą przebywać w podstanach: aktywne leczenie i brak aktywnego leczenia. Czas otrzymywania aktywnego leczenia wyznaczono w wariancie podstawowym w oparciu o time to off treatment (czas pomiędzy rozpoczęciem leczenia a ostatnim podaniem) z badania GALLIUM. W drugim scenariuszu TTOT jest równoznaczny z PFS aż do maksymalnego czasu terapii, czyli 30 miesięcy (indukcja + podtrzymanie). W tym wypadku nie są uwzględniane inne przyczyny przerwania leczenia niż progresja choroby. Przyjęto takie same wartości użyteczności dla podstanu PFS z i bez aktywnego leczenia, przy różnych kosztach wynikających z zaprzestania podawania leków. Nie wiadomo na ile szczegółowo przyczyny zaprzestania leczenia w badaniu będą pokrywać się z wykluczeniami z programu lekowego ze względu na spełnienie jego kryteriów wyłączenia.

W stanie progresja choroby (wczesna albo późna) znajdują się chorzy opuszczający stan PFS minus chorzy, którzy przeszli do stanu zgon.

Prawdopodobieństwo śmierci przed progresją obliczono na podstawie odsetka chorych doświadczających zgonu podczas PFS w badaniu GALLIUM. Śmiertelność kontrolowano stopą śmiertelności populacji Polski, wybierając wartość wyższą.

Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PFS zaobserwowane w badaniu GALLIUM wynosiło 0,099% miesięcznie. W analizie została wykorzystana ta sama śmiertelność w obu ramionach ze względu na niepewność oszacowania wynikającą z małej liczby zdarzeń w czasie.

Chorzy, którzy nie umarli i doświadczyli progresji opuszczają stan PFS i przechodzą do stanu PD, przy czym w zależności kiedy nastąpiła progresja (przed czy po 2 latach) trafiają do różnych stanów – wczesne i późne PD. W praktyce klinicznej pacjenci progresujący wcześniej różnią się zapewne od pacjentów, którzy progresują później (np. co do prawdopodobieństwa otrzymania kolejnej linii leczenia), lecz nie uzasadniono dlatego przyjęto okres 2 lat dla rozróżnienia wyodrębnionych podstanów. Wnioskodawca zróżnicował wskazane podstany pod względem prawdopodobieństwa zgonu – we wczesnej progresji uwzględniono dane z GALLIUM a w późnej GALLIUM_Pooled, czyli złączono oba ramiona i zastosowano wspólną ekstrapolację danych z badania.

Całkowite przeżycie obliczono na podstawie odsetka chorych w stanach PFS oraz PD ($OS=1-PFS-PD$).

Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęto wartości 0,805 dla stanu przed progresją oraz 0,618 po progresji na podstawie abstraktu Wild 2006 oraz Pettengel 2008. Nie rozróżniano wartości dla stanu PFS aktywne leczenie i jego brak, ani dla stanów wczesne i późne PD.

Preferowane jest posłużenie się wartościami użyteczności oszacowanymi na podstawie pomiaru jakości życia wykonanej w ramach samego badania klinicznego, ale w analizie wartości użyteczności przyjęto na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury (publikacja Pettengel 2008 oraz Wild 2006, przy czym publikacja Wild 2006, w której podano, że posługiwano się kwestionariuszem EQ-5D jest dostępna tylko w postaci abstraktu). Publikacją Pettengel 2008 posłużono się także przy wcześniejszej ocenie rytuksymabu stosowanego w leczeniu chłoniaków złośliwych. Publikacja dotyczy 222 chorych z 8 ośrodków brytyjskich z zdiagnozowanym chłoniakiem grudkowym. Chorzy byli leczeni zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, otrzymując chemioterapię, radioterapię, leczenie biologiczne lub stosowano względem nich strategię „watch and wait”. Chorych rekrutowano w ten sposób, że dzwoniły do nich pielęgniarki i pytały czy są chętni wziąć udział w badaniu. Zrekrutowano stosunkowo wysoki odsetek chorych (jak to podkreślono w samej publikacji) ze stadium zaawansowania choroby I i II (21%), podczas gdy do programu kwalifikują się chorzy ze stadium II bulky, III i IV. Stosowano kwestionariusz FACT-LYM (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Lymphoma), WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Scale) oraz HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). **Sama publikacja nie wymienia przyjętych wartości użyteczności, a wnioskodawca nie podaje w jaki dokładnie sposób je oszacował.**

W analizie wrażliwości wykorzystano wartości użyteczności na podstawie badania GALLIUM, ale tylko w stanie PFS (wartości dostarczone wraz z modelem przez wnioskodawcę).

W modelu uwzględniono, ale tylko w analizie wrażliwości, stopniowy spadek użyteczności wraz ze wzrostem wieku chorych na podstawie publikacji Ara 2010.

Spadek użyteczności w związku z zdarzeniami niepożądanymi uwzględniono tylko w analizie wrażliwości i tylko dla zdarzeń niepożądanych istotnych statystycznie w stopniu 3 i 4, występujących u ponad 5% osób badanych). Analiza bezpieczeństwa (na podstawie Hiddemann 2018 – mediana okresu obserwacji 41 mies.) wykazała, że stosowanie obinutuzumabu wiąże się z występowaniem większego odsetka zdarzeń niepożądanych niż

stosowanie rytuksymabu (75,5% vs 68,5% dla zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i powyżej; 47,2% vs 41,2% dla ciężkich zdarzeń niepożądanych; 16,5% vs 14,7% dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia; 4,0% vs 3,5% dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu), co powinno być prawidłowo oddane przez model ekonomiczny.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty kolejnej linii leczenia.

Koszty kwalifikacji do programu lekowego są nieróżnicujące.

Cena obinutuzumabu pochodzi od wnioskodawcy, przy czym w wariancie analizy

Uwzględniając nowe dane od wnioskodawcy cena leku Gazyvaro przedstawia się jak w tabeli poniżej.

Tabela 32. Cena obinutuzumabu wg wnioskodawcy (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Koszt ponoszony przez NFZ

Zgodnie z ostatnim Obwieszczeniem w sprawie wykazu leków refundowanym zmieniła się również cena jednego z opakowań rytuksymabu (MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg). Cenny rytuksymabu wykorzystane w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 33. Cena rytuksymabu wg wnioskodawcy (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa - Obwieszczenie	Cena na podstawie danych refundacyjnych	
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg			
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg			
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg			

W analizie podstawowej, dla rytuksymabu przyjęto cenę według udziałów w rynku poszczególnych produktów na podstawie komunikatów DGL. Cenę RTX z Obwieszczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

Odnosnie rytuksymabu niezwykle istotną informacją jest, że **w najbliższym czasie oczekiwane jest pojawienie się w refundacji już zarejestrowanych leków biopodobnych dla rytuksymabu**, których rejestracja miała miejsce od początku 2017 r.¹ Wiąże się to z koniecznością obniżki ceny w momencie wejścia do refundacji pierwszego odpowiednika o co najmniej 25% zgodnie z art. 11 ust. 6 ustawy o refundacji. Wnioskodawca w swojej analizie w analizie wrażliwości uwzględnił wariant, w którym przyjął obniżenie ceny rytuksymabu o 38% (określając skalę obniżki, wnioskodawca kierował się stopniem redukcji ceny, który miał miejsce po objęciu refundacją w 2016 r. leku biopodobnego dla etanerceptu). Skala rzeczywistej obniżki ceny dla rytuksymabu może być jednak inna. Ze względu na spodziewane wejście do refundacji leków biopodobnych dla rytuksymabu wariant uwzględniający redukcję ceny dla komparatora należałoby traktować za podstawowy.

Interwencja i komparator są stosowane w skojarzeniu ze schematami chemioterapii: BEN, CHOP, CVP. Ceny poszczególnych substancji uwzględniono zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, biorąc pod uwagę średni koszt za mg ważony udziałami w rynku poszczególnych prezentacji leków wg komunikatów DGL. Oszacowanie całego kosztu chemioterapii przeprowadzono uwzględniając udziały poszczególnych schematów na podstawie badania GALLIUM. Było to odpowiednio: 57% dla schematu OBI+BEN, 33% dla OBI+CHOP oraz 10% dla OBI+CVP w ramieniu interwencji oraz 57% dla RTX+BEN, 34% dla RTX+CHOP oraz 9% dla RTX+CVP w ramieniu komparatora. Taki udział poszczególnych schematów jest niezgodny z polską praktyką kliniczną, gdzie schematy CHOP i CVP są stosowane znacznie częściej niż bendamustyna. Wnioskodawca w analizie wrażliwości przetestował więc wariant gdzie w obu ramionach przyjął rozkład: 50% dla terapii z CHOP oraz po 25% dla terapii w skojarzeniu z CVP i BEN. W dalszym ciągu nie odpowiada to jednak polskiemu warunkom.

Dawkowanie ustalono na podstawie programu lekowego, odpowiednich ChPL, odnalezionych publikacji oraz wytycznych i standardów postępowania.

Średnią masę ciała (75,7 kg) przyjęto na podstawie badania GALLIUM. Nie podano źródła dla przyjętej średniej powierzchni ciała (1,86 m²).

Koszty podania dla interwencji i komparatora przyjęto jako koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w ramach analizy podstawowej oraz koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach analizy wrażliwości. W analizie przyjęto, że koszt premedykacji dla leku Gazyvaro zostanie pokryty w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku.

Koszty monitorowania i interwencji i komparatora przyjęto jako równe obecnemu kosztowi monitorowania w programie leczenia chłoniaków złośliwych.

W kosztach leczenia wspomagającego uwzględniono następujące kategorie kosztowe: wizyta ambulatoryjna, tomografia komputerowa, dodatkowe badania (np. badania fizykalne).

Uwzględniono też kolejną linię leczenia (ale tylko jedną) - chorzy, którzy doświadczają progresji po pierwszej linii leczenia otrzymują kolejną linię, w ramach której mogą stosować:

- chemioterapię;
- rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią;
- rytuksymab w monoterapii;
- radioterapię;
- przeszczepienie autologiczne.

W ramach chemioterapii uwzględniono te same schematy co stosowane w I linii leczenia (choć w polskich warunkach np. program lekowy dla rytuksymabu przewiduje wykluczenie pacjentów jeśli wystąpiła progresja choroby lub nawrót w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem). Odsetki stosowanych terapii w kolejnej linii leczenia zaczerpnięto z badania GALLIUM na podstawie *data on file* wnioskodawcy. Zebrano je w poniższej tabeli.

Tabela 34. Odsetki technologii medycznych stosowanych w kolejnej linii leczenia

Progresja - kolejna linia leczenia	Odsetek stosujących
Rytuksymab w monoterapii	
Rytuksymab w terapii skojarzonej (z bendamustyną, CVP lub CHOP)	

1

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=rituximab&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics

Progresja - kolejna linia leczenia	Odsetek stosujących
Chemioterapia	
Przeszczepienie autologiczne	
Radioterapia	
Brak leczenia	

Spośród zdarzeń niepożądanych uwzględniono tylko istotne statystycznie, których odsetek wystąpień był wyższy niż 5% (neutropenia, trombocytopenia, reakcje związane z wlewem, dla których uznano, że koszt jest rozliczany w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone) dla porównania OBI+CHEM vs RTX+CHEM.

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej –

Parametr	OBI+CHEM	RTX+CHEM
Całkowity koszt różniący [PLN]		
w tym koszt obinutuzumabu [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALYG]		

Wnioskodawca oszacował, że OBI+CHEM przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z RTX+CHEM w wysokości QALYG. Stosowanie interwencji jest przy tym droższe od komparatora

Wartość współczynnika ICUR wynosi za QALYG w wariancie i za QALYG w wariancie .

Należy podkreślić, że wyniki analizy są przeprowadzane na stan przed spodziewanym wejściem do refundacji leków biopodobnych dla komparatora, tj. rytuksymabu.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy płatnika publicznego

Cena obinutuzumabu zaproponowana przez wnioskodawcę to PLN netto za opakowanie.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

Wnioskodawca odmówił przetestowania w analizie wrażliwości parametrów wskazanych jako istotne w wezwaniu do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych. Tym samym nie testowano szeroko horyzontu czasowego - horyzont czasowy testowano jedynie w minimalnym zakresie (35 lub 45 lat zamiast 40), a należy zwrócić uwagę, że nie ma dowodów wskazujących na utrzymywanie się w czasie różnicy w skuteczności pomiędzy schematami zawierającymi obinutuzumab i schematami zawierającymi rytuksymab. Inspekcja krzywych PFS z badania GALLIUM wskazuje wręcz, że efekt stosowania obinutuzumabu może zmniejszać się z czasem. Należy też zwrócić uwagę, że nie ma dowodów na różnicę w przeżyciu całkowitym przy stosowaniu schematów zawierających obinutuzumab vs schematów zawierających rytuksymab, a zgodnie z Wytycznymi AOTMiT „w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu”. W zastosowanym w analizie modelu Markowa wykorzystano PFS oraz czas przeżycia po progresji choroby w celu oszacowania OS, nie ma jednak dowodów by poprawa w PFS (której trwałość w czasie jest niepewna) przekładała się na różnicę w OS. Dane z badania GALLIUM są również bardzo niedojrzałe. Dodatkowo, biorąc pod uwagę znaczne różnice w skuteczności w zależności od ryzyka na podstawie FLIPI oraz stadium zaawansowania według Ann Arbor, należałoby przetestować jak kształtują się wyniki w zależności od przyjętej podgrupy. Takie analizy nie zostały jednak przedstawione przez wnioskodawcę.

W zakresie wykonanej analizy wrażliwości, [redacted] wnioskowanie z analizy zmienia się tylko w przypadku przyjęcia stopy dyskontowej w wysokości 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych – wartość współczynnika ICUR spada wówczas o [redacted]. Największy wzrost wartości współczynnika ICUR ma miejsce przy przyjęciu do modelowania krzywej PFS rozkładu log-normalnego zamiast rozkładu Weibulla. ICUR rośnie wtedy o [redacted] do wartości [redacted].

[redacted] w licznych scenariuszach następuje zmiana wnioskowania [redacted]. Największy spadek ma miejsce w przypadku braku dyskontowania ([redacted]). Największy wzrost (o [redacted]) do kwoty [redacted] ma miejsce przy przyjęciu do modelowania krzywej PFS rozkładu log-normalnego zamiast Weibulla. Wzrost o odpowiednio [redacted] oraz [redacted] ma miejsce również przy przyjęciu rozkładu log-logistycznego oraz gamma. Spadek (o [redacted]) ma miejsce w przypadku przyjęcia rozkładu wykładniczego. Następnie, ICUR rośnie o [redacted] (do kwoty [redacted]) przy przyjęciu czasu leczenia „according to label” zamiast „actual treatment duration” z badania GALLIUM. **ICUR rośnie także w przypadku przyjęcia obniżki ceny rytuksymabu o 38% (szacowanej jako potencjalna obniżka w przypadku wejścia do refundacji leków biopodobnych) o [redacted] do kwoty [redacted] PLN i OBI+CHEM [redacted].** ICUR rośnie też o [redacted] do [redacted] przy uwzględnieniu zmian użyteczności w związku z wiekiem chorych, co – jak można argumentować – **powinno być uwzględnione w analizie podstawowej.**

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na niepewność związaną z modelowaniem (dobór krzywej PFS) i odległymi w czasie efektami zdrowotnymi analizowanych interwencji. Skutki odległe działania interwencji zwykle nie są znane i konieczne jest w celu ich oszacowania przeprowadzenie modelowania w dożywotnim horyzoncie czasowym, ale biorąc pod uwagę niedojrzałość danych z badania GALLIUM i niepewność czy OBI wydłuża OS, przyjęcie tylko optymistycznego scenariusza w tym zakresie jest niewystarczające. Wnioskodawca testował horyzont czasowy analizy jedynie w minimalnym zakresie, ale przy jego skróceniu przez Agencję do 10 lat wartość współczynnika ICUR rośnie [redacted] do kwoty ok. [redacted] PLN, a przy skróceniu do 5 lat aż o [redacted] do ok. [redacted]. Nadmierne skrócenie horyzontu powoduje nieuwzględnienie wszystkich efektów zdrowotnych, ale wskazuje jak duże jest znaczenie tego parametru dla wyników. Ważna jest też [redacted] przy przyjęciu obniżki ceny rytuksymabu w przypadku wejścia do refundacji leków biopodobnych (sytuacja spodziewana).

Analiza probabilistyczna wykazała, że w wariancie [redacted] prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności interwencji wynosi ok. [redacted], przy przyjęciu założeń wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. 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	Wyniki analizy dotyczą sytuacji aktualnej, tj. przed spodziewanym wejściem do refundacji leków biopodobnych dla komparatora, tj. rytuksymabu.
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/?	Wyniki badania GALLIUM są bardzo niedojrzałe.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Nie uzasadniono szeroko wyboru publikacji Pettengel 2008. Publikacja dotyczy 222 chorych z 8 ośrodków brytyjskich z zdiagnozowanym chłoniakiem grudkowym. Chorzy byli leczeni zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, otrzymując chemioterapię, radioterapię, leczenie biologiczne lub stosowano względem nich strategię „watch and wait”. Chorych rekrutowano w ten sposób, że dzwoniły do nich pielęgniarki i pytały czy są chętni wziąć udział w badaniu. Zrekrutowano stosunkowo wysoki odsetek chorych (jak to podkreślono w samej publikacji) ze stadium zaawansowania choroby I i II (21%), podczas gdy do programu kwalifikują się chorzy ze stadium II bulky, III i IV. Stosowano kwestionariusz FACT-LYM (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Lymphoma), WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Scale) oraz HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Sama publikacja nie wymienia przyjętych wartości użyteczności, a wnioskodawca nie podaje w jaki dokładnie sposób je oszacował.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Nie przedstawiono szczegółowego opisu odnośnie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Główne ograniczenia przedstawionego modelu są następujące:

- w modelu, podobnie jak w głównym badaniu analizy GALLIUM, nie analizowano skuteczności poszczególnych schematów leczenia (interwencja lub komparator skojarzone z bendamustyną, CHOP lub CVP), lecz wszystkich tych schematów łącznie. Udziały zaś tych schematów w badaniu (i modelu) odbiegają od polskiej praktyki klinicznej, ponieważ chemioterapią najczęściej kojarzoną z interwencją i komparatorem była w badaniu bendamustyna (57,4% w ramieniu OBI i 56,7% w ramieniu RTX), która w Polsce jest najrzadziej stosowana. W dalszej kolejności stosowano CHOP (nieco ponad 30%) i CVP (około 10%). Inna struktura stosowanych w

Polsce leków wynika z opinii ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię i danych NFZ. Zdaniem Profesora dr hab. n. med. Jana Walewskiego 50% chorych z populacji docelowej otrzymuje aktualnie RTX+CVP, 40% RTX+CHOP, a tylko 10% RTX+BEN (Prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz nie określił udziałów poszczególnych schematów). Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ (dane dotyczą poszczególnych substancji, a nie schematów leczenia) liczba pacjentów z rozpoznaniem C82 otrzymujących poszczególne substancje czynne była taka jak w tabeli poniżej (cyklofosfamid oraz winkrystyna wchodzi zarówno w skład schematu CHOP jak i CVP, ale doksorubicyna wchodzi tylko w skład schematu CHOP).

Tabela 37. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory PESEL) stosujących poszczególne substancje czynne, z rozpoznaniem wg ICD-10 C82 (z rozszerzeniami) określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące w latach 2012 – 2017

Liczba stosujących pacjentów				
Lata	bendamustyna	cyklofosfamid	doksorubicyna	winkrystyna
2012	-	1036	525	801
2013	-	922	533	730
2014	4	873	511	653
2015	84	806	511	603
2016	176	747	468	574
2017	123	855	588	675

Dane NFZ wskazują jednoznacznie, że bendamustyna stosowana jest w Polsce u niewielkiego odsetka pacjentów, a jej udział – chociaż rosnący, dalece odbiega od udziału chociażby doksorubicyny, stosowanej tylko w schemacie CHOP, krytykowanym ze względów bezpieczeństwa. Udział bendamustyny wzrastał, a pozostałych leków malał, ale w ostatnim roku te tendencje się odwróciły. Trudno prognozować jaki trend wystąpi w przyszłości, jednak nie ulega wątpliwości, że **struktura stosowanych schematów leczenia w badaniu GALLIUM odbiega od aktualnej praktyki klinicznej w Polsce**. Badanie GALLIUM nie było zaprojektowane tak, aby ocenić wyniki skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora w podgrupach, tj. w zależności od przyjmowanego schematu chemioterapii, tym niemniej abstrakt Hiddemann 2017, zawierający analizę podgrup, wskazuje na potencjalne różnice w skuteczności poszczególnych schematów (patrz analiza kliniczna), co sugerują również opinie ekspertów (choć zdecydowanie ograniczona liczebność populacji stosującej poszczególne schematy leczenia w badaniu uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie w tym zakresie). Podsumowując, odmienna struktura stosowanych leków w badaniu GALLIUM względem warunków polskich, wpływa negatywnie na przenoszalność wyników, a efekt wykazany w badaniu GALLIUM może być trudny do uzyskania przy innej strukturze stosowanych leków. Tym niemniej Prof. dr hab. n. med. J. Walewski wskazał, że może to mieć też pozytywny aspekt, ponieważ częstość infekcji w badaniu GALLIUM była większa u chorych otrzymujących bendamustynę w stosunku do innych chemioterapii, tj. CVP lub CHOP. Jest to jednak tylko jeden z elementów analizy bezpieczeństwa, a wyniki badania wskazują, że sytuacja jest odwrotna jeśli wziąć pod uwagę np. neutropenię (schemat z bendamustyną jest najbezpieczniejszy);

- model opiera się w pełni o PFS, podczas gdy dla pacjentów istotniejszy może być czas do następnego leczenia;

- nie uzasadniono podziału stanu progresja choroby na progresja wczesna oraz późna, w tym nie uzasadniono zastosowania cenzury 2 lat. Wnioskodawca zróżnicował wybrane podstany ze względu na prawdopodobieństwo zgonu, ale wydaje się, że istotne byłoby rozróżnienie pod względem dalszej ścieżki leczenia. Model uwzględnia po progresji tylko jedną kolejną linię leczenia dla wszystkich chorych progresujących (bez względu na to kiedy to następuje);

- model nie modeluje wprost odpowiedzi na leczenie, aby określić osoby które mają otrzymać leczenie podtrzymujące;

- średni wiek modelowanej kohorty to 57,9 lat, co wydaje się być zaniżone względem rzeczywistości klinicznej. Należy zwrócić uwagę, że uwzględnienie w modelu spadku użyteczności w związku z rosnącym wiekiem pacjentów zmienia [redacted], co byłoby jeszcze bardziej widoczne przy wyższym wyjściowym wieku chorych;

- w modelu nie oddano w pełni różnic w profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji (uwzględniono tylko różnice istotne statystycznie, podczas gdy analiza statystyczna niekoniecznie jest zalecana przy analizie bezpieczeństwa). Analiza bezpieczeństwa wykazała gorszy profil bezpieczeństwa OBI niż RTX.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy jest oparta na niedojrzałych danych z badania GALLIUM. Przeżycie całkowite OS wyliczono w oparciu o krzywe PFS oraz czas po progresji choroby, co oznacza, że zysk w OS oszacowano na podstawie poprawy PFS. Nie wykazano przy tym przekładalności surogatu jakim jest PFS na wydłużone przeżycie. W modelu wykorzystano też PFS w ocenie badacza a nie niezależnej komisji. Istnieje szeroka literatura dowodząca², że w onkologii wydłużony PFS wcale nie przekłada się na lepsze przeżycie. Może to zależeć od typu nowotworu, przy czym w ramach oceny NICE 2018 dotyczącej OBI³ eksperci uznali, że związek pomiędzy PFS a OS w chłoniaku grudkowym nie jest udokumentowany.

Zysk w PFS uzyskany w badaniu GALLIUM jest umiarkowany (obniżenie ryzyka o ok. 30%), a inspekcja krzywych Kaplana-Meier'a wskazuje, że krzywe dla interwencji i komparatora zbliżają się do siebie pod koniec okresu obserwacji. Przy ekstrapolacji danych efekt korzystania z OBI utrzymuje się zaś w czasie i wnioskodawca analizuje jedynie taki scenariusz, który należy uznać za optymistyczny i niepoparty dowodami. Nie ma również dowodów na to, że efekt z czasem zaniknie, jednak w analizowanej sytuacji należałoby przeprowadzić modelowanie wariantowe w tym zakresie.

W odniesieniu do wartości użyteczności, przyjęto wartości 0,805 dla stanu przed progresją oraz 0,618 po progresji na podstawie abstraktu Wild 2006 oraz Pettengel 2008 (wartość po progresji jest bardzo niska, biorąc pod uwagę, że pacjenci z progresją chłoniaka mają wciąż długie oczekiwane przeżycie). Nie rozróżniano wartości dla stanu PFS aktywne leczenie i jego brak, ani dla stanów wczesne i późne PD (nieprecyzyjnie).

Preferowane jest posłużenie się wartościami użyteczności oszacowanymi na podstawie pomiaru jakości życia wykonanej w ramach samego badania klinicznego, ale w analizie wartości użyteczności przyjęto na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury (publikacja Pettengel 2008 oraz Wild 2006, przy czym publikacja Wild 2006, w której podano, że posługiwano się kwestionariuszem EQ-5D jest dostępna tylko w postaci abstraktu). Publikacją Pettengel 2008 posłużono się także przy wcześniejszej ocenie rytuksymabu stosowanego w leczeniu chłoniaków złośliwych. Publikacja dotyczy 222 chorych z 8 ośrodków brytyjskich z zdiagnozowanym chłoniakiem grudkowym. Chorzy byli leczeni zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, otrzymując chemioterapię, radioterapię, leczenie biologiczne lub stosowano względem nich strategię „watch and wait”. Chorych rekrutowano w ten sposób, że dzwoniły do nich pielęgniarki i pytały czy są chętni wziąć udział w badaniu. Zrekrutowano stosunkowo wysoki odsetek chorych (jak to podkreślono w samej publikacji) ze stadium zaawansowania choroby I i II (21%), podczas gdy do programu kwalifikują się chorzy ze stadium II bulky, III i IV. Stosowano kwestionariusz FACT-LYM (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Lymphoma), WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Scale) oraz HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Sama publikacja nie wymienia przyjętych wartości użyteczności, a wnioskodawca nie podaje w jaki dokładnie sposób je oszacował.

W analizie podstawowej cenę dla komparatora przyjęto [redacted], jednak odnosi się ona do oryginalnego rytuksymabu podczas gdy spodziewane jest wejście do refundacji produktów biopodobnych. Wariant analizy wrażliwości, w którym przyjęto obniżkę ceny rytuksymabu o 38% [redacted].

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów.

² Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Metaanalyses. *JAMA Intern Med.* 2015 Aug;175(8):1389-98;

Taylor RS, Elston J. The use of surrogate outcomes in model-based costeffectiveness analyses: a survey of UK Health Technology Assessment reports. *Health Technol Assess.* 2009 Jan;13(8):iii, ix-xi, 1-50;

Fischer A, Hernandez-Villafuerte K, Latimer N, Henshall C. Extrapolation from Progression-Free Survival to Overall Survival in Oncology; December 2016. [cited: Available from: <https://www.ohe.org/publications/extrapolation-progression-free-survivaloverall-survival-oncology>]

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta513/history>

Odnosnie walidacji konwergencji, wnioskodawca odniósł się jedynie do analizy NICE 2016, która dotyczyła innej linii leczenia.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza nie wymaga przeprowadzenia obliczeń własnych, poza wskazanymi w analizie wrażliwości.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **obinutuzumabu** w ramach programu lekowego „**Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)**”, jako terapii dodanej do chemioterapii w leczeniu indukcyjnym a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, w porównaniu do rytuksymabu dodanego do chemioterapii w leczeniu indukcyjnym a następnie monoterapii rytuksymabem w leczeniu podtrzymującym.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w 40-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej, która jest zbliżona.

Wyniki

Wnioskodawca oszacował, że OBI+CHEM przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z RTX+CHEM w wysokości [redacted] QALYG. Stosowanie interwencji jest przy tym droższe od komparatora [redacted].

Wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted] za QALYG [redacted] i [redacted] za QALYG [redacted].

Należy podkreślić, że wyniki analizy są przeprowadzane na stan przed spodziewanym **wejściem do refundacji leków biopodobnych dla komparatora, tj. rytuksymabu**.

Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku [redacted] wnioskowanie z analizy zmienia się tylko w przypadku przyjęcia stopy dyskontowej w wysokości 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych – wartość współczynnika ICUR spada wówczas o [redacted]. Największy wzrost wartości współczynnika ICUR ma miejsce przy przyjęciu do modelowania krzywej PFS rozkładu log-normalnego zamiast rozkładu Weibulla. ICUR rośnie wtedy o [redacted] do wartości [redacted].

[redacted] w licznych scenariuszach następuje zmiana wnioskowania [redacted]. Największy spadek ma miejsce w przypadku braku dyskontowania [redacted]. Największy wzrost (o [redacted] do kwoty [redacted] ma miejsce przy przyjęciu do modelowania krzywej PFS rozkładu log-normalnego zamiast Weibulla. Wzrost o odpowiednio [redacted] oraz [redacted] ma miejsce również przy przyjęciu rozkładu log-logistycznego oraz gamma. Spadek (o [redacted] ma miejsce w przypadku przyjęcia rozkładu wykładniczego. Następnie, ICUR rośnie o [redacted] (do kwoty [redacted]) przy przyjęciu czasu leczenia „according to label” zamiast „actual treatment duration” z badania GALLIUM. **ICUR rośnie także w przypadku przyjęcia obniżki ceny rytuksymabu o 38% (szacowanej jako potencjalna obniżka w przypadku wejścia do refundacji leków biopodobnych) o [redacted] do kwoty [redacted] PLN i OBI+CHEM [redacted].** ICUR rośnie też o [redacted] do [redacted] przy uwzględnieniu zmian użyteczności w związku z wiekiem chorych, co – jak można argumentować – powinno być uwzględnione w analizie podstawowej.

Wnioskodawca nie przetestował horyzontu czasowego w dostatecznym zakresie. Odmówił też przetestowania jak kształtują się wyniki w zależności od podgrupy chorych wyodrębnionej ze względu na **ryzyko na podstawie FLIPI oraz stadium zaawansowania według Ann Arbor (analiza kliniczna wskazuje na różnice w skuteczności)**. Rekomendacja NICE ogranicza stosowanie OBI do chorych z FLIPI ≥ 2 .

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [redacted].

Cena obinutuzumabu zaproponowana przez wnioskodawcę to [REDACTED] PLN netto za opakowanie.

Główne ograniczenia analizy są następujące:

- analiza ekonomiczna wnioskodawcy jest oparta na niedojrzałych danych z badania GALLIUM. Przeżycie całkowite OS wyliczono w oparciu o krzywe PFS oraz czas po progresji choroby, co oznacza, że zysk w OS oszacowano na podstawie poprawy PFS. Nie wykazano przy tym przekładalności surogatu jakim jest PFS na wydłużone przeżycie. Zysk w PFS uzyskany w badaniu GALLIUM jest umiarkowany (obniżenie ryzyka o ok. 30%), a inspekcja krzywych Kaplana-Meier'a wskazuje, że krzywe dla interwencji i komparatora zbliżają się do siebie pod koniec okresu obserwacji;
- przyjęte wartości użyteczności nie są w pełni uzasadnione, a wnioskodawca nie podaje w jaki dokładnie sposób je oszacował;
- cenę dla komparatora przyjęto [REDACTED], jednak odnosi się ona do oryginalnego rytuksymabu podczas gdy spodziewane jest wejście do refundacji produktów biopodobnych. Wariant analizy wrażliwości, w którym przyjęto obniżkę ceny rytuksymabu o 38% [REDACTED]
- struktura stosowanych schematów leczenia w badaniu GALLIUM (i w modelu) odbiega od aktualnej praktyki klinicznej w Polsce;
- model opiera się w pełni o PFS, podczas gdy dla pacjentów istotniejszy może być czas do następnego leczenia;
- nie uzasadniono podziału stanu progresja choroby na progresja wczesna oraz późna;
- model nie modeluje wprost odpowiedzi na leczenie, aby określić osoby które mają otrzymać leczenie podtrzymujące;
- średni wiek modelowanej kohorty to 57,9 lat, co wydaje się być zaniżone względem rzeczywistości klinicznej;
- w modelu nie oddano w pełni różnic w profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

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

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Gazyvaro (obinutuzumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)” w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Populacja docelowa

Zakładane jest leczenie I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, Gazyvaro ma być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Ponadto, zaproponowany przez wnioskodawcę program lekowy dodaje następujące kryteria:

- 1) wiek ≥ 18 roku życia;
- 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany chłoniak grudkowy (stadium II bulky, III i IV wg Ann Arbor);
- 3) stan ogólny według WHO 0 – 2.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (obejmująca perspektywę płatnika publicznego i pacjenta).

Horizont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy (od września 2018 roku do sierpnia 2023 roku).

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący - obrazujący sytuację obecną, w której obinutuzumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu podstawowym, w leczeniu dorosłych chorych wcześniej nieleczonych na zaawansowanego chłoniaka grudkowego, stosowany jest rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym oraz rytuksymab w monoterapii w podtrzymaniu;
- prognozowany (nowy) - analizujący sytuację, w której OBI w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym, będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty działań niepożądanych;
- koszty kolejnych linii leczenia.

Cena zbytu netto OBI podana we wniosku wynosi

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Gazyvaro ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca zakłada refundację w ramach obecnej grupy limitowej 1148.0.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja oceniana wskazana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym obejmuje wcześniej nieleczonych chorych na chłoniaka grudkowego. Ponadto, zaproponowany przez wnioskodawcę program lekowy dodaje następujące kryteria:

- 1) wiek ≥ 18 roku życia;
- 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany chłoniak grudkowy (stadium II bulky, III i IV wg Ann Arbor);
- 3) stan ogólny według WHO 0 – 2.

Wnioskodawca oparł swoje szacowanie populacji o dane zawarte w Krajowy Rejestrze Nowotworów (KRN) dotyczące liczby zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego (kod ICD-10: C 82) w Polsce w latach 1999-2015.

Wnioskodawca wyliczył trend liniowy, wykładniczy, potęgowy i logarytmiczny na podstawie danych KRN 1999-2015 i następnie obliczył wartość średnią z uzyskanych wyników, odpowiednio na lata 2018, 2019, 2020, 2021, 2022.

Ponadto, wariant prawdopodobny i maksymalny wnioskodawca wyliczył wykorzystując dane NFZ uzyskane w odpowiedzi na pismo skierowane do NFZ z zapytaniami dotyczącymi liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)”. Wnioskodawca twierdzi, że zgodnie z otrzymanymi danymi liczba nowych chorych włączanych do programu wynosi około 300 osób rocznie.

Udziały w rynku

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Populacja

Wnioskodawca oparł swoje szacowanie populacji o dane zawarte w Krajowy Rejestrze Nowotworów (KRN) dotyczące liczby zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego (kod ICD-10: C 82) w Polsce w latach 1999-2015. Wnioskodawca wyliczył trend liniowy, wykładniczy, potęgowy i logarytmiczny na podstawie danych KRN 1999-2015 i następnie obliczył wartość średnią z uzyskanych wyników, odpowiednio na lata 2018, 2019, 2020, 2021, 2022. Średnią wartość przedstawia poniższa tabela.

Tabela 38. Prognoza liczby zachorowań w latach 2018-2022 (na podstawie danych KRN 1999-2015)

Wariant prognozy	2018	2019	2020	2021	2022
Wartość średnia	433	448	464	479	484

Następnie, na podstawie oszacowanej wcześniej liczby zachorowań chorych w latach 2018-2022 oraz danych z publikacji NICE 2016 wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Tabela 39. Oszacowanie populacji docelowej – dane epidemiologiczne (na podstawie danych KRN 1999-2015 i NICE 2016)

Populacja	Liczba chorych
Szacowana liczba nowozdiagnozowanych chorych na FL w Polsce w 2018 roku	433
Chorzy poddani obserwacji (ang. <i>watch and wait</i>) po rozpoznaniu	$0,39 \cdot 433 = 169$
Chorzy wymagający zastosowania chemioterapii po obserwacji	$0,54 \cdot 169 = 91$
Chorzy, u których stosowana jest chemioterapia natychmiast po rozpoznaniu (bez obserwacji)	$0,47 \cdot 433 = 204$
Chorzy stosujący chemioterapię w ramach I linii leczenia	$91 + 204 = 295$

Źródło: opracowanie własne wnioskodawcy na podstawie dokumentu NICE 2016

Ponownie wnioskodawca wyliczył trend liniowy, wykładniczy, potęgowy i logarytmiczny na podstawie uzyskanych danych i następnie obliczył wartość średnią z uzyskanych wyników, odpowiednio na lata 2018, 2019, 2020, 2021, 2022. Średnią wartość przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40. Prognoza populacji docelowej w latach 2018-2022

Wariant prognozy	2018	2019	2020	2021	2022
Wartość średnia	295	305	316	326	329

Ostatecznie w analizie uwzględniono jedynie najbardziej prawdopodobny wariant oszacowania populacji docelowej z danych KRN oraz publikacji NICE 2016, tj. wartość średnią ze wszystkich trendów.

Dane NFZ

Wnioskodawca przedstawił również dane NFZ uzyskane w odpowiedzi na pismo skierowane do NFZ z zapytaniami dotyczącymi liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C.82, C.83)”. Wnioskodawca twierdzi, że zgodnie z otrzymanymi danymi liczba nowych chorych włączanych do programu wynosi około 300 osób rocznie. W poniższej tabeli przedstawiono dane udostępnione przez wnioskodawcę:

Tabela 41. Liczba chorych nowozdiagnozowanych leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82)” w ujęciu rocznym według danych NFZ pozyskanych przez wnioskodawcę [źródło: dane udostępnione wnioskodawcy przez NFZ 25 maja 2017 r., znak pisma: DGL.4502.108.2017]

Rok realizacji	Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C.82
	Chorzy nowozdiagnozowani
2012	331
2013	361
2014	312
2015	301
2016	306

Ostatecznie w analizie przyjęto oszacowanie populacji, które uwzględnia zarówno dane NFZ (wariant prawdopodobny i maksymalny oszacowania) oraz dane epidemiologiczne (wariant minimalny). W wariacie prawdopodobnym analizie przyjęto oszacowanie na poziomie 334 chorych rocznie z uwzględnieniem średniej z dwóch wartości:

- najbardziej aktualnych danych (wartość NFZ z 2016 roku - 306)
- oraz wartości maksymalnej (wartość NFZ z 2013 roku - 361).

W wariacie maksymalnym uwzględniono 361 chorych, co odpowiada najwyższej liczbie chorych z rozpoznaniem ICD-10: C82 włączonych do aktualnie obowiązującego programu w okresie 2012-2016. Natomiast oszacowanie uzyskane w oparciu o dane epidemiologiczne, przyjęto w wariacie minimalnym ze względu na najniższe wartości oszacowania populacji.

Komentarz analityka AOTMiT:

Wnioskodawca uwzględnił dane NFZ uzyskane w odpowiedzi na pismo skierowane do NFZ. Agencja nie odnalazła kopii pisma, w której NFZ podaje te dane, w materiałach załączonych przez wnioskodawcę. Wyniki uzyskane przez Agencję od NFZ minimalnie odstają od danych przedstawionych przez wnioskodawcę i przede wszystkim zawierają dane za rok 2017. W związku z tym Agencja przeprowadziła swoje własne obliczenia.

Dane NFZ uzyskane przez Agencję [przedstawione w Rozdziale 3.3. *Liczebność populacji wnioskowanej niniejszej AWA*] są zbliżone do danych wnioskodawcy jednak zawierają również informacje dotyczące roku 2017. W roku 2017 liczba nowowłączonych pacjentów do leczenia rytuksymabem w ramach programu lekowego: "Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)" z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym C82 (z rozszerzeniami) wynosiła 362. **W związku z tym, podstawiając pozyskane dane do schematu wnioskodawcy, wariant maksymalny i prawdopodobny się zrównują:**

- najbardziej aktualne dane (wartość NFZ z 2017 roku - 362)
- oraz wartość maksymalna (wartość NFZ z 2017 roku - 362).

co prowadzi do tego, że wariant prawdopodobny, **czyli średnia z tych dwóch danych to 362 pacjentów.**

Wielkość populacji docelowej uwzględnionej w analizie przez wnioskodawcę przedstawia poniższa tabela.

Tabela 42. Oszacowanie populacji docelowej, wskazanej we wniosku

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
wariant minimalny	295	305	316	326	329
wariant prawdopodobny	334	334	334	334	334
wariant maksymalny	361	361	361	361	361

W celu oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, wnioskodawca uwzględnił populację docelową oraz szacowane udziały w rynku.

Udziały w rynku

[Redacted content]

Tabela 43. Udziały wnioskowanej technologii w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy oszacowane przez wnioskodawcę

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Komentarz analityka AOTMiT:

Przy szacowaniu udziałów w rynku, wnioskodawca oparł się o sytuację trzech innych produktów, co budzi następujące wątpliwości Agencji:

- jest to słuszne podejście, jednak uzasadnienie wyboru tych trzech leków jest niewystarczające;
- należy podkreślić, że analizowane przez wnioskodawcę przykłady znacząco odbiegają od siebie i brakuje analizy, który z tych trzech scenariuszy jest najbardziej prawdopodobny. Wykorzystanie średniej z tych trzech rozbieżnych sytuacji budzi wątpliwości;
- dodatkowo, wnioskodawca twierdzi, że OBI charakteryzuje się wyższą skutecznością, a jako przykłady trzech leków wybiera produkty o porównywalnej skuteczności. Tym samym jest niespójny w swoich założeniach, co obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

Uwzględniając powyższe udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej wyliczoną przez wnioskodawcę oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym. Wnioskodawca zakłada, że kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są zbieżne z kryteriami leczenia chłoniaka grudkowego w obecnie istniejącym programie lekowym (główne kryterium - zaawansowany chłoniak grudkowy). W związku z tym, w swojej analizie, nie uwzględnia zwiększenia populacji indukowanego dostępnością technologii na rynku (populacja jest jednak zwiększona o chorych ze stadium zaawansowania II bulky).

Tabela 44. Oszacowanie populacji leczonej technologią wnioskowaną, uwzględnione w ramach analizy

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
wariant minimalny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
wariant prawdopodobny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
wariant maksymalny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	L1					L2					L3				
	W1	W2	W3	W4	W5	W1	W2	W3	W4	W5	W1	W2	W3	W4	W5
Wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Przychody	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wzrost wydatków	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wzrost przychodów	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wzrost wydatków netto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	L1					L2					L3				
	W1	W2	W3	W4	W5	W1	W2	W3	W4	W5	W1	W2	W3	W4	W5
Wydatki	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Przychody	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wzrost wydatków	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wzrost przychodów	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wzrost wydatków netto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych obinutuzumabu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Gazyvaro w populacji docelowej

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego

											Procentowy wzrost wydatków (%)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje **wzrost wydatków płatnika** (w stosunku do wydatków ponoszonych w obecnej sytuacji) w horyzoncie 5 lat w przedziale

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. 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?	?	Brak możliwości weryfikacji danych NFZ uzyskanych przez wnioskodawcę (pismo potwierdzające te dane nieodnaleziono w materiałach załączonych przez wnioskodawcę). Dane NFZ pozyskane przez Agencję uwzględniały rok 2017. W roku 2017 liczba nowowłączonych pacjentów do leczenia rytuksymabem w ramach programu lekowego: "Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)" z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym C82 (z rozszerzeniami) wynosiła 362. W związku z tym, podstawiając pozyskane dane do schematu wnioskodawcy, wariant maksymalny i prawdopodobny się zrównują.
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?	NIE	Przy szacowaniu udziałów w rynku, wnioskodawca oparł się o sytuację trzech innych produktów, co budzi następujące wątpliwości Agencji: <ul style="list-style-type: none"> jest to słuszne podejście, jednak uzasadnienie wyboru tych trzech leków jest niewystarczające; należy podkreślić, że analizowane przez wnioskodawcę przykłady znacząco odbiegają od siebie i brakuje analizy, który z tych trzech scenariuszy jest najbardziej prawdopodobny. Wykorzystanie średniej z tych trzech rozbieżnych sytuacji budzi wątpliwości; dotatkowo, wnioskodawca twierdzi, że OBI charakteryzuje się wyższą skutecznością, a jako przykłady trzech leków wybiera produkty o porównywalnej skuteczności. Tym samym jest niespójny w swoich założeniach, co obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Ponadto, sam wnioskodawca wskazuje na możliwą niedoskonałość swoich szacowań.
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?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Dane NFZ podane przez wnioskodawcę, wykorzystane przy wyliczeniach prawdopodobnej i maksymalnej wielkości populacji, oparte są na danych NFZ nieudostępniowych Agencji przez wnioskodawcę.

Dane NFZ uzyskane przez Agencję są zbliżone do danych wnioskodawcy jednak zawierają również informacje dotyczące roku 2017. W roku 2017 liczba nowowłączonych pacjentów do leczenia rytuksymabem w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)” z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym C82 (z rozszerzeniami) wynosiła 362. **W związku z tym, podstawiając pozyskane dane do schematu wnioskodawcy, wariant maksymalny i prawdopodobny się zrównują:**

- najbardziej aktualne dane (wartość NFZ z 2017 roku, 362)
- oraz wartość maksymalna (wartość NFZ z 2017 roku, 362)

co prowadzi do tego, że wariant prawdopodobny, **czyli średnia z tych dwóch danych to 362 pacjentów. Na podstawie powyższego, zdaniem Agencji wariant maksymalny przedstawiony przez wnioskodawcę jest wariantem najbardziej prawdopodobnym.**

Także, jak podsumowuje sam wnioskodawca: „udziały przejmowania rynku przez technologię wnioskowaną są obarczone ryzykiem niedokładności oszacowania ze względu na brak dokładnych danych”. Z tego względu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, uwzględnił jednak tylko zmiany w V roku refundacji.

Przy szacowaniu udziałów w rynku, wnioskodawca oparł się o sytuację trzech innych produktów, co budzi następujące wątpliwości Agencji:

- jest to słuszne podejście, jednak uzasadnienie wyboru tych trzech leków jest niewystarczające;
- należy podkreślić, że analizowane przez wnioskodawcę przykłady znacząco odbiegają od siebie i brakuje analizy, który z tych trzech scenariuszy jest najbardziej prawdopodobny. Wykorzystanie średniej z tych trzech rozbieżnych sytuacji budzi wątpliwości;
- dodatkowo, wnioskodawca twierdzi, że OBI charakteryzuje się wyższą skutecznością, a jako przykłady trzech leków wybiera produkty o porównywalnej skuteczności. Tym samym jest niespójny w swoich założeniach, co obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Uwzględniając obniżkę ceny RTX w związku z możliwością pojawienia się leku biopodobnego do RTX (zakładana przez wnioskodawcę obniżka o 38%)

Ponadto, wydatki inkrementalne rosły przy uwzględnieniu teoretycznego czasu leczenia (zamiast rzeczywistego), a zmniejszyły się przy założeniu, że podział fiolek jest niemożliwy.

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości – procentowa różnica wydatków

[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Dane NFZ podane przez wnioskodawcę, wykorzystane przy wyliczeniach prawdopodobnej i maksymalnej wielkości populacji, oparte są na danych NFZ nieudostępniionych Agencji przez wnioskodawcę.

Dane NFZ uzyskane przez Agencję są zbliżone do danych wnioskodawcy jednak zawierają również informacje dotyczące roku 2017. W roku 2017 liczba nowowłączonych pacjentów do leczenia rytuksymabem w ramach programu lekowego: "Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)" z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym C82 (z rozszerzeniami) wynosiła 362. **W związku z tym, podstawiając pozyskane dane do schematu wnioskodawcy, wariant maksymalny i prawdopodobny się zrównują:**

- najbardziej aktualne dane (wartość NFZ z 2017 roku, 362)
- oraz wartość maksymalna (wartość NFZ z 2017 roku, 362)

co prowadzi do tego, że wariant prawdopodobny, **czyli średnia z tych dwóch danych to 362 pacjentów. Na podstawie powyższego, zdaniem Agencji wariant maksymalny przedstawiony przez wnioskodawcę jest wariantem najbardziej prawdopodobnym.**

Opinie ekspertów poproszonych o stanowisko przez Agencję nie wskazują na niedoszacowanie populacji przez wnioskodawcę.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Gazyvaro (obinutuzumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)” w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Zakładane jest leczenie I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, Gazyvaro ma być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Ponadto, zaproponowany przez wnioskodawcę program lekowy dodaje następujące kryteria:

- 1) wiek ≥ 18 roku życia;
- 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany chłoniak grudkowy (stadium II bulky, III i IV wg Ann Arbor);
- 3) stan ogólny według WHO 0 – 2.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (obejmującą perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) w 5-letnim horyzoncie czasowym (od września 2018 roku do sierpnia 2023 roku).

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący - obrazujący sytuację obecną, w której obinutuzumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu podstawowym, w leczeniu dorosłych chorych wcześniej nieleczonych na zaawansowanego chłoniaka grudkowego, stosowany jest rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym oraz rytuksymab w monoterapii w podtrzymaniu;
- prognozowany (nowy) - analizujący sytuację, w której OBI w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Wyniki

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych obinutuzumabu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Gazyvaro w populacji docelowej

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje **wzrost wydatków płatnika** (w stosunku do wydatków ponoszonych w obecnej sytuacji) w horyzoncie 5 lat w przedziale

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 52. Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia [PLN]

Wnioskodawca przedstawił i wykorzystał dane z DGL za okres styczeń-grudzień 2016, które są niezgodne z danymi zamieszczonymi na tym wykazie ściągniętym ze strony NFZ przez Agencję. Jednak różnice wydają się być nieduże.

W wyniku wprowadzenia rozwiązań wskazanych w niniejszej analizie, w wersji bez uwzględnienia RSS płatnik publiczny zaoszczędzi

Wykazane oszczędności są wystarczające do pokrycia prognozowanych dodatkowych wydatków związanych z objęciem refundacją obinutuzumabu. Trudno jednak ocenić na ile realne jest przyjęte w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Brytyjska Agencja NICE w swojej rekomendacji (z 2018 r.) podkreśla iż refundacja powinna mieć miejsce tylko w przypadku pacjentów z ryzykiem **wg FLIPI ≥ 2** ;
- W swojej opinii Prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz przedstawia następujące uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego:

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	„Celowe wydaje się wprowadzenie warunku, że pacjent musi spełniać kryteria rozpoczęcia leczenia cytotatycznego, np. wg GELP, BNL lub innych gremiów krajowych lub międzynarodowych”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Powinna być też dopuszczona możliwość oceny stanu zaawansowania choroby za pomocą badania USG węzłów obwodowych oraz w jamach ciała w połączeniu z rtg klatki piersiowej oraz oceną obecności nacieczenia szpiku kostnego”
Monitorowanie leczenia	„Niepotrzebne wydaje się wykonywanie rozmazu mikroskopowego krwi przed każdym podaniem leku – rozmaz automatyczny jest w większości sytuacji wystarczający”

- Zarówno protokół badania GALLIUM jak i ChPL Gazyvaro zwracają uwagę na stosowanie profilaktyki za pomocą czynników stymulujących kolonie granulocytów (G-CSF). Podawanie G-CSF jest rekomendowane przez wytyczne ASCO, EORTC oraz ESMO – szczególnie u pacjentów w wieku ≥ 60 lat i (lub) z chorobami współistniejącymi. Profilaktyka G-CSF jest mocno zalecana w pierwszym cyklu u wszystkich pacjentów leczonych OBI + CHOP.
- W ChPL Gazyvaro w szczególnych grupach pacjentów dla wskazania indolentny chłoniak nieziarniczy (w tym chłoniak grudkowy) zostali wymienieni pacjenci z zaburzeniami czynności nerek. W głównych badaniach klinicznych (GALLIUM, GADOLIN) z udziałem pacjentów z iNHL, odpowiednio u 5% i 8% leczonych produktem leczniczym Gazyvaro występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U tych pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym oraz zdarzenia niepożądane wymagające zakończenia leczenia, w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min. Z badań wykluczono pacjentów z klirensiem kreatyniny < 40 ml/min. W kryteriach kwalifikacji (lub kryteriach uniemożliwiających włączenie) do wnioskowanego programu lekowego nie ma natomiast odniesienia do poziomu kreatyniny (konieczność oceny stężenia kreatyniny wymieniono przy badaniach wykonywanych przy kwalifikacji do programu, ale nie określono norm).

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: leczenie *dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.05.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Gazyvaro, Gazyva, obinutuzumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania produktu Gazyvaro w leczeniu 1 linii pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Odnaleziono także informacje o trwających pracach w agencji szkockiej (SMC) oraz kanadyjskiej (CADTH).

Brytyjska rekomendacja (NICE 2018) była pozytywna z ograniczeniami, natomiast irlandzka (NCPE 2018) negatywna. Obydwie rekomendacje podkreślały względy kosztowe – NCPE stwierdza, że obinutuzumab nie powinien być refundowany dopóki nie zostanie uzyskana efektywność kosztowa względem istniejących metod leczenia, a NICE rekomenduje refundację u pacjentów z ryzykiem wg **FLIPI ≥ 2** oraz zapewnieniem leku Gazyvaro po obniżonej cenie ustalonej w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne – Gazyvaro w FL

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	<p style="text-align: center;"><u>POZYTYWNA Z OGRANICZENIAMI</u></p> <p>Obinutuzumab jest rekomendowany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym FL (w indukcyj w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w fazie podtrzymania), wyłącznie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z ryzykiem wg FLIPI ≥ 2 • jeśli wnioskodawca zapewni obinutuzumab po obniżonej cenie ustalonej w ramach PAS.
SMC 2018	W trakcie oceny. Planowana data wydania rekomendacji: 10 września 2018 r.
AWMSG 2017	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu trwającej oceny NICE.
NCPE 2018	<p style="text-align: center;"><u>NEGATYWNA</u></p> <p>NCPE nie rekomenduje refundacji obinutuzumabu (Gazyva) we wskazaniu: leczenie wcześniej nieleczonych pacjentów z FL (w indukcyj w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w fazie podtrzymania), chyba że zostanie poprawiona efektywność kosztowa (względem istniejących metod leczenia).</p>
CADTH 2018	W trakcie oceny. Planowana data wydania rekomendacji: brak

PAS – Patient Access Scheme

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Tak	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Refundacja szpitalna bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>.

Źródło: wniosek refundacyjny [18.10.2017 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Gazyvaro jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) – **Austrii, Danii, Finlandii i w Niemczech**, ale nie sprecyzowano w jakich konkretnie wskazaniach.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach podziału ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.05.2018 r., znak PLR.4600.1404.2017.26.PP (data wpływu do AOTMiT 10.05.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Gazyvaro (obinutuzumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie 1 linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem**”.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (FL, Follicular Lymphoma; kod ICD-10: C82) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (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 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. Roczną liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250-450. 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 FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Gazyvaro stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (bendamustyna, CVP lub CHOP) w leczeniu indukcyjnym, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym wskazał rytuksymab – także stosowany w indukcji w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym.

Skuteczność

Wyniki badania GALLIUM (mediana okresu obserwacji 41 mies. – wyniki pochodzące z publikacji Hiddemann 2018) wskazują, że mediany **czasu przeżycia całkowitego** nadal nie zostały osiągnięte (43 zgonów w ramieniu OBI i 52 w ramieniu RTX). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu wśród chorych (HR=0,82 (0,54, 1,22), p=0,32).

W ramach analizy **jakości życia** ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-Lym oraz na podstawie kwestionariusza EuroQol-5D (EQ-5D) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych, w każdym analizowanym punkcie czasowym była istotna klinicznie i zbliżona w obu analizowanych grupach.

Dla 41 mies. okresu obserwacji [Hiddemann 2018] mediany PFS nadal nie zostały osiągnięte, natomiast wartość parametru HR świadczy o **32% (w ocenie badacza) lub 28% (w ocenie niezależnej komisji) mniejszym ryzyku** wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, przy utrzymującej się istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W ocenie niezależnej komisji ogólną odpowiedź na leczenie (CR+PR) odnotowano na koniec fazy indukcji u większości chorych (blisko 90%). W analizie wykorzystywano także pozytonową tomografię emisyjną. Przy ocenie z wykorzystaniem PET odsetek osób z ogólną odpowiedzią jest minimalnie niższy - ok. 87%. Różnica między grupami zarówno w przypadku oceny z wykorzystaniem PET i bez stosowania tej metody nie była istotna statystycznie.

Natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) w ocenie niezależnej komisji odnotowano u: ok. 27% pacjentów z FL przy ocenie bez wykorzystania PET (NS różnice między grupami: OBI – 28,5% vs RTX – 26,5% [OR=1,11 [0,86; 1,42]] / ok. 60% pacjentów z FL przy ocenie z wykorzystaniem PET (istotna statystycznie różnica między grupami: OBI – 71% vs RTX – 60% (OR=1,68 [1,19; 2,37])).

Różnicę pomiędzy oceną z wykorzystaniem PET i bez stosowania tej metody widać szczególnie w ocenie CR, gdzie odsetek chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie jest znacznie wyższy w porównaniu do oceny bez wykorzystania PET.

Bezpieczeństwo

W badaniu GALLIUM, dla mediany okresu obserwacji 41 mies., zgony ogółem odnotowano u niższego odsetka chorych w grupie OBI (7,1%) niż w grupie RTX (8,7%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Podczas trwania badania GALLIUM (mediana okresu obserwacji ok. 41 mies. – dane z publikacji Hiddemann 2018) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść OBI w zakresie: odsetka pacjentów u których wystąpiły **zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia** (OR=6,08 (1,36; 27,29), p=0,018, NNH=60), **zdarzenia niepożądane stopnia 3 i powyżej** (OR=1,41 (1,1; 1,82), p=0,008, NNH=15) oraz **ciężkie zdarzenia niepożądane** (OR=1,28 (1,02; 1,61), p=0,036, NNH=17).

Spośród **zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania** na podstawie publikacji Marcus 2017 (dane dla mediany okresu obserwacji ok. 34 mies. – publikacja Hiddemann 2018 z aktualniejszymi danymi nie zawiera całości analogicznych wyników dotyczących AE szczególnego zainteresowania), zdarzenia które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze szczególnego zainteresowania (77% vs 70% [ogółem], 20% vs 16% [stopnia ≥ 3]);
- neutropenia szczególnego zainteresowania (46% vs 40% [stopnia ≥ 3]);
- reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją (68% vs 59% [ogółem], 12% vs 7% [stopnia ≥ 3], 6% vs 2% [ciężkie]);
- reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją przeciwciała (59% vs 49% [ogółem], 11% vs 5% [stopnia ≥ 3], 5% vs 2% [ciężkie]);
- zdarzenia sercowe (4% vs 2% [ciężkie]);
- trombocytopenia (11% vs 8% [ogółem], 6% vs 3% [stopnia ≥ 3]);
- drugi nowotwór - nowotwór hematologiczny (6% vs 0% [zarówno ogółem, jak i stopnia ≥ 3 oraz ciężkie]).

Istotnie statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną na niekorzyść terapii OBI zaobserwowano, z podziałem według klasyfikacji układów i narządów, dla następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych:

- *ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*: ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem, ciężki drugi nowotwór (złośliwy lub nieokreślony) specjalnego zainteresowania, ciężki drugi nowotwór (złośliwy, łagodny lub nieokreślony), ciężki nowotwór hematologiczny specjalnego zainteresowania;
- *ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem;
- *ciężkie zaburzenia serca*: ciężkie zaburzenia serca ogółem, ciężka bradykardia zatokowa, ciężkie zdarzenia sercowe specjalnego zainteresowania;
- *ciężkie zaburzenia naczyniowe*: ciężkie niedociśnienie;
- *ciężkie zaburzenia żołądka i jelit*: ciężkie zapalenie żołądka i jelit;
- *ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: ciężkie reakcje związane z infuzją;
- *ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*: ciężkie urazy, zatrucia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że OBI+CHEM przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z RTX+CHEM w wysokości [redacted] QALYG. Stosowanie interwencji jest przy tym droższe od [redacted].

Wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted] za QALYG [redacted] i [redacted] za QALYG [redacted].

Należy podkreślić, że wyniki analizy są przeprowadzane na stan przed spodziewanym wejściem do refundacji **leków biopodobnych dla komparatora, tj. rytuksymabu**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego

o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTED]

Cena obinutuzumabu zaproponowana przez wnioskodawcę to [REDAKTED] PLN netto za opakowanie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych obinutuzumabu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego [REDAKTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Gazyvaro w populacji docelowej [REDAKTED]

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje **wzrost wydatków płatnika** (w stosunku do wydatków ponoszonych w obecnej sytuacji) w horyzoncie 5 lat w przedziale [REDAKTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania produktu Gazyvaro w leczeniu 1 linii pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Odnaleziono także informacje o trwających pracach w agencji szkockiej (SMC) oraz kanadyjskiej (CADTH).

Brytyjska rekomendacja (NICE 2018) była pozytywna z ograniczeniami, natomiast irlandzka (NCPE 2018) negatywna. Obydwie rekomendacje podkreślały względy kosztowe – NCPE stwierdza, że obinutuzumab nie powinien być refundowany dopóki nie zostanie uzyskana efektywność kosztowa względem istniejących metod leczenia, a NICE rekomenduje refundację, ale tylko u pacjentów z ryzykiem wg **FLIPI ≥ 2** oraz przy zapewnieniu leku Gazyvaro po obniżonej cenie ustalonej w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Należy zwrócić uwagę, że nie ma dowodów na różnicę w przeżyciu całkowitym przy stosowaniu schematów zawierających obinutuzumab vs schematów zawierających rytuksymab, a zgodnie z Wytycznymi AOTMiT „w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.” W zastosowanym w analizie modelu Markowa wykorzystano PFS oraz czas przeżycia po progresji choroby w celu oszacowania OS, nie ma jednak dowodów by poprawa w PFS (której trwałość w czasie jest niepewna) przekładała się na różnicę w OS. Dane z badania GALLIUM są również bardzo niedojrzałe. Dodatkowo, biorąc pod uwagę znaczne różnice w skuteczności w zależności od ryzyka na podstawie FLIPI oraz stadium zaawansowania według Ann Arbor, należałoby przetestować jak kształtują się wyniki w zależności od przyjętej podgrupy. Takie analizy nie zostały jednak przedstawione przez wnioskodawcę.

14. Źródła

Badania pierwotne		
GALLIUM	Marcus 2017	Marcus R., Davies A., Ando K. i in., Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma, <i>N Engl J Med</i> 2017;377:1331-44
	Hiddemann 2017 abstr	Hiddemann W., Barbui A.M., Canales Albendea M.A. i in., Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab in previously untreated follicular lymphoma in the randomised phase III GALLIUM study: analysis by chemotherapy regimen, <i>Hematological Oncology Volume 35, Issue Supplement S2 June 2017 Pages 117–119</i>
	Hiddemann 2018	Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, Forstpointner R, Herold M, Hertzberg M, Klanova M, Radford J, Seymour JF, Tobinai K, Trotman J, Burciu A, Fingerle-Rowson G, Wolbers M, Nielsen T, Marcus RE. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Jun 1;JCO2017768960.
	Pott 2016 abstr	Pott C., Hoster E., Kehden B. i in., Minimal residual disease in patients with follicular lymphoma treated with obinutuzumab or rituximab as first-line induction immunochemotherapy and maintenance in the phase 3 GALLIUM study., <i>Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206 YR: 2017 VL: 128 NO: 22 (no pagination) PG: 1-8</i>
	Trotman 2017 abstr	Trotman J., Barrington S., Belada D. i in., Prognostic value of PET-CT after first line immunochemotherapy for follicular lymphoma in the phase III GALLIUM study, <i>Hematological Oncology Volume 35, Issue Supplement S2 June 2017 Pages 38-39</i>
	NCT01332968	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01332968
	EU CTR 2017	EUR clinical trial register; Clinical trial results: A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) Plus Chemotherapy Compared with Rituximab Plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015504-25/results
	Davies 2017 abstr	Davies A., Trask P., Demeter J. i in., Health-related quality of life results from the phase III GALLIUM study of obinutuzumab-based and rituximab-based therapy in patients with previously untreated advanced indolent non-hodgkin lymphoma, <i>Haematologica. Conference: 22th Congress of the European Hematology Association. Spain. 102 (pp 190-191), 2017. Date of Publication: June 2017, https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181789/andrew.davies.health-related.quality.of.life.results.from.the.phase.iii.html</i>
Problem zdrowotny i analiza kliniczna		
AOTM-OT-4351-25/2014	Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku MabThera (rytuksymab) w podaniu podskórnym w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83). Analiza weryfikacyjna, 23 października 2014 r.	
Cella 2005	Cella D., Webster K., Cashy J. i in., Development of a measure of health-related quality of life for non-Hodgkin's lymphoma clinical research: the Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym) [abstract]. <i>Blood</i> 2005;106:abstract 750; http://www.bloodjournal.org/content/106/11/750?sso-checked=true	
Cheson 2007	Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E. i in., Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, <i>Journal Of Clinical Oncology, Volume 25 Number 5 February 10 2007, https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2006.09.2403</i>	
Harris 2008	Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES et al. Follicular lymphoma. W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008: 220–226.	
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, <i>Hematologia</i> 2014, tom 5, nr 2	
Paszkiwicz-Kozik 2011	Paszkiwicz-Kozik E. Chłoniaki grudkowe i strefy brzeżnej. W: Walewski J. (red.) Nowotwory Układu Chłonnego. Warszawa: Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego; 2011: 145-156.	
Pickard 2007	Pickard A. S., Neary M. P., Cella D., Estimation of Minimally Important Differences in EQ-5D Utility and VAS Scores in Cancer, <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> , 5 (2007): 70.	
Szczekliak 2013	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1699-1713	

Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2018	National Comprehensive Cancer Network, B-cell Lymphomas, Version 4. 2018 – May 15, 2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Chłoniak grudkowy, 2013
Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2017	Obinutuzumab (Gazyvaro) in combination with chemotherapy, followed by Gazyvaro maintenance therapy in patients achieving a response, for the treatment of patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. Reference No. 2348. Excluded date: 09/08/2017 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2348
CADTH 2018	Gazyva for Follicular Lymphoma (previously untreated). Project Number: pCODR 10126. https://www.cadth.ca/gazyva-follicular-lymphoma-previously-untreated-details
NCPE 2018	Obinutuzumab (Gazyvaro) for previously untreated advanced follicular lymphoma. NCPE assessment completed: 03/05/2018. http://www.ncpe.ie/drugs/obinutuzumab-gazyvaro-for-previously-untreated-advanced-follicular-lymphoma/
NICE 2018	Obinutuzumab for untreated advanced follicular lymphoma. Technology appraisal guidance [TA513]. Published date: 21 March 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta513
SMC 2018	Obinutuzumab (Gazyvaro) In combination with chemotherapy, followed by maintenance therapy in patients achieving a response, for the treatment of patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (FL). Advice due date: 10 September 2018. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/obinutuzumab-gazyvaro-resubmission-smc2015/
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.
Pettengel 2008	Pettengel R., Donatti C., Hoskin P., i in., The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life; Annals of Oncology 19: 570–576, 2008
Wild 2006	Wild D., Walker M., Pettengel R. i in., Utility elicitation on patients with follicular lymphoma; ValueHealth 2006; 9:A294.
Analiza wpływu na budżet	
Dane NFZ	Dane refundacyjne NFZ - komunikaty DGL (styczeń 2016 - czerwiec 2017)
Dane NFZ (AOTMiT)	Dane NFZ pozyskane przez Agencję wraz z pismem: DGL.4450.151.2018 2018.36715.PD z dnia 02.07.2018 r. oraz uzupełnione drogą mailową.
KRN	Raporty na podstawie danych KRN, http://onkologia.org.pl/raporty/
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
Obw. MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 r.

15. Załączniki

- Zał. 1. Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0. [REDACTED], Warszawa, 18.10.2017 r.;
- Zał. 2. Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza kliniczna, Wersja 1.0. [REDACTED], Warszawa, 18.10.2017 r.;
- Zał. 3. Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0. [REDACTED], Warszawa, 18.10.2017 r.;
- Zał. 4. Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Aneks do analizy ekonomicznej. [REDACTED], Warszawa, 02.07.2018 r.;
- Zał. 5. Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0. [REDACTED], Warszawa, 18.10.2017 r.;
- Zał. 6. Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Aneks do analizy wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED], Warszawa, 02.07.2018 r.
- Zał. 7. Gazyvaro (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0. [REDACTED], Warszawa, 18.10.2017 r.