Rekomendacja nr 71/2018

z dnia 25 lipca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne GALLIUM, badające skuteczność obinutuzumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z rytuksymabem skojarzonym z chemioterapią u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, gdzie chemioterapię stanowiły: bendamustyna, CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon. Badanie to jeszcze się nie zakończyło. Całkowity przewidywany czas obserwacji to około 10,2 roku od włączenia do badania pierwszego chorego. Aktualnie dostępne są dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok 3,5 roku. W większości przypadków mediany przeżycia całkowitego jak i przeżycia wolnego od progresji nie zostały jeszcze osiągnięte. Uwzględniając najaktualniejsze dane nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie: przeżycia całkowitego, jakości życia, ogólnej odpowiedzi na leczenie. Natomiast istotną statystycznie przewagę wnioskowana interwencja w ocenie niezależnej komisji, wykazała w zakresie (w populacji ogólnej): przeżycia wolnego od progresji, całkowitej odpowiedzi na leczenie (w ocenie z wykorzystaniem PET). Analiza bezpieczeństwa wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść omawianej technologii w zakresie: zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu (99,7% vs 98%), zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i powyżej (75,5% vs 68,5%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (47,2% vs 41,2%). Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie zdarzeń niepożądanych stopnia 5.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na względzie fakt, iż w badaniu 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 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. Mając na uwadze powyższe należy podkreślić, że uwzględniając wyniki pacjentów którzy stosowali schemat CHOP lub CVP nie wykazano aby wnioskowana interwencja istotnie statycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia progresji.

Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, . Jednakże zgodnie z analizą wrażliwości przedstawioną przez wnioskodawcę porównanie wskazuje na zmianę wnioskowania w przypadku przyjęcia obniżki ceny rytuksymabu o 38% (szacowanej jako potencjalna obniżka spowodowana wejściem do refundacji leków biopodobnych) o do kwoty PLN.

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018; National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2018. 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).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. á 40 ml, kod EAN: 5902768001105, którego proponowana cena zbytu netto (zgodna z wnioskiem refundacyjnym) to

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; 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 (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).

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego (OS, Overall Survival) w analizach

historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według międzynarodowego wskaźnika prognostycznego dla chłoniaka grudkowego FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) i FLIPI 2, a przebieg kliniczny choroby jest różnorodny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

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

Alternatywna technologia medyczna

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. Wybór należy uznać za zasadny choć skojarzenie z bendamustyną jest stosunkowo rzadko stosowane w warunkach polskich.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

1. przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny;
2. chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL) –podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z ograniczeń programu lekowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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 to jeszcze się nie zakończyło. Całkowity przewidywany czas obserwacji to około 10,2 roku od włączenia do badania pierwszego chorego. Dostępne mediany czasu obserwacji:

- Marcus 2017 – około 34 miesiące:
  - 34,8 miesięcy (zakres: 0-53,8) dla OBI+CHEM→OBI,
  - 34,4 miesięcy (zakres: 0-54,5) dla RTX+CHEM→RTX,
- Hiddemann 2018
  - 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].

Do badania włączono 1202 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na:

- Niskie dla domen: generowanie sekwencji losowej, utajenie reguły alokacji, inne źródło błędów, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe oceniane przez niezaślepionych badaczy i przez niezależną komisję, zaślepioną pod względem przypisania chorych do grup oraz oceny badających;
- Wysokie dla domen: zaślepienie pacjentów i personelu, niekompletne dane końcowe, selektywna prezentacja wyników, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe oceniane jedynie przez niezaślepionych badaczy.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

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

W ramach przedstawionego badania oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *progression free survival,* przeżycie wolne od progresji;
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi;
- OS – ang. *overall* survival, przeżycie całkowite.

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na niewielką liczbę zgonów w badaniu GALLIUM, 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.

Zgodnie z wynikami badania GALLIUM wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania OBI+CHEM→OBI vs RTX+CHEM→RTX w zakresie następujących punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji:
    - ogółem (Hiddemann 2018):
        - w ocenie badaczy – ryzyko niższe o 32%, HR=0,68 (95% CI: 0,54; 0,87);
        - w ocenie niezależnej komisji – ryzyko niższe o 28%, HR=0,72 (95% CI: 0,56; 0,93);
    - ryzyko niższe o 37% u pacjentów, którzy w ramach CHEM pacjenci przyjmowali BEN (Hiddemann 2018) – HR=0,63 (95% CI: 0,46; 0,88);
    - u pacjentów z ryzykiem wg FLIPI (Marcus 2017):
        - umiarkowanym – ryzyko niższe o 41%, HR=0,59 (95% CI: 0,37; 0,92)
        - wysokim – ryzyko niższe o 42%, HR=0,58 (95% CI: 0,41; 0,84);
    - ryzyko niższe o 41% u pacjentów z IV stadium zaawansowania wg Ann Arbor (Marcus 2017) – HR=0,59 (95% CI: 0,43; 0,82);
    - niższe o 33% ryzyko u pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1 (Marcus 2017) – HR=0,67 (95% CI: 0,52; 0,87);
- wyższa o 68% szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej w ocenie z wykorzystaniem PET (Marcus 2017) – OR=1,68 (95% CI: 1,19; 2,37).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania OBI+CHEM→OBI vs RTX+CHEM→RTX w zakresie następujących punktów końcowych:

- oceny jakości życia;
- przeżycie wolne od progresji:
    - u pacjentów przyjmujących w ramach CHEM: CHOP, CVP;
    - u pacjentów z niskim ryzykiem wg FLIPI;
    - u pacjentów w stadiach zaawansowania I-III wg Ann Arbor;
    - u pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG 2;
- ogólna odpowiedź na leczenie (zarówno ocena z wykorzystaniem PET jak i bez);
- odpowiedź całkowita w ocenie 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:

- ponad sześciokrotnie wyższa szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu – OR=6,08 (95% CI: 1,36; 27,29), a NNH=60 (95% CI: 35; 220)
- wyższa o 41% szansa wystąpienia zdarzeń niepożądych stopnia 3 i powyżej – OR=1,41 (95% CI: 1,1; 1,82), a NNH=15 (95%CI: 9, 54)
- wyższa o 28% szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych – OR=1,28 (95% CI: 1,02; 1,61), a NNH=17(95% CI: 9; 225).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie zdarzeń niepożądanych stopnia 5.

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:
  - ogółem – 77% vs 70%;
  - stopnia ≥ 3 – 20% vs 16%;
- neutropenia szczególnego zainteresowania:
  - stopnia ≥ 3 – 46% vs 40%;
- reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją:
  - ogółem – 68% vs 59%;
  - stopnia ≥ 3 – 12% vs 7%;
  - ciężkie – 6% vs 2%;
- reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją przeciwciała:
  - ogółem – 59% vs 49%;
  - stopnia ≥ 3 – 11% vs 5%;
  - ciężkie – 5% vs 2%;
- zdarzenia sercowe:
  - ciężkie – 4% vs 2%;
- trombocytopenia:
  - ogółem – 11% vs 8%;
  - stopnia ≥ 3 – 6% vs 3%;
- drugi nowotwór - nowotwór hematologiczny:
  - ogółem – 6% vs 0%;
  - stopnia ≥ 3 – 6% vs 0%;
  - ciężkie – 6% vs 0%.

Istotne 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.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych odnośnie efektywności praktycznej wnioskowanej technologii.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych należy:

- wszystkie stopnie: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, półpasiec, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, ból głowy, bezsenność, kaszel, biegunka, zaparcia, łysienie, świąd, ból stawów, ból pleców, gorączka, astenia, reakcje związane z wlewem;
- stopnia ≥ 3: neutropenia, małopłytkowość, reakcje związane z wlewem

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności jest fakt iż w badaniu 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 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 eksperta klinicznego 50% chorych z populacji docelowej otrzymuje aktualnie RTX+CVP, 40% RTX+CHOP, a tylko 10% RTX+BEN. 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, 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 ekspert kliniczny 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).

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące ograniczenia:

- dane z badania GALLIUM dotyczące istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego są niedojrzałe. Jest to związane z faktem iż 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 podmiotu odpowiedzialnego;

- 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;
- 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny ekonomicznej przedstawiono analizę kosztów-użyteczności 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. Oszacowania przedstawiono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat). Ze względu na fakt iż lek wydawany jest bezpłatnie wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR wynosi:

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 wynosi z perspektywy płatnika publicznego

W zakresie wykonanej analizy wrażliwości, 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 . Największy wzrost wartości współczynnika ICUR ma miejsce przy przyjęciu do modelowania krzywej PFS rozkładu log-normalnego zamiast rozkładu Weibulla. ICUR rośnie wtedy o do wartości .

w licznych scenariuszach następuje zmiana wnioskowania Największy spadek ma miejsce w przypadku braku dyskontowania ( ). Największy wzrost (o) do kwoty ma miejsce przy przyjęciu do modelowania krzywej PFS rozkładu log-normalnego zamiast Weibulla. Wzrost o odpowiednio oraz ma miejsce również przy przyjęciu rozkładu log-logistycznego oraz gamma. Spadek (o) ma miejsce w przypadku przyjęcia rozkładu wykładniczego. Następnie, ICUR rośnie o (do kwoty) 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 do kwoty PLN i OBI+CHEM . ICUR rośnie też o do przy uwzględnieniu zmian użyteczności w związku z wiekiem chorych.

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

Ograniczenia analizy

Kluczowym ograniczeniem analizy jest fakt iż struktura stosowanych schematów leczenia w badaniu GALLIUM (i w modelu) odbiega od aktualnej praktyki klinicznej w Polsce co zostało wyjaśnione w ramach analizy klinicznej.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- 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 , 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)

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

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

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

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

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

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

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

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

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania 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. Analizę tą przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w 5 letnim horyzoncie czasowym.

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.

Zgodnie z oszacowania wnioskodawcy populacja leczona wnioskowaną technologią będzie w kolejnych latach wynosić: .

Uwzględniając powyższe założenia lek Gazyvaro spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ o:

-

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji. Dane NFZ podane przez wnioskodawcę, wykorzystane przy wyliczeniach prawdopodobnej i maksymalnej wielkości populacji, oparte są na danych NFZ nieudostępnionych 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.

Wariant maksymalny zakładał, że lek Gazyvaro spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ o:

[redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ekspertów klinicznych w ramach swej opinii zgłosił uwagi do proponowanego programu lekowego wskazując, że:

- w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji celowe wydaje się wprowadzenie warunku, że pacjent musi spełniać kryteria rozpoczęcia leczenia cytostatycznego, np. wg GELP, BNL lub innych gremiów krajowych lub międzynarodowych;
- w odniesieniu do badań 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;
- w odniesieniu do monitorowania leczenia niepotrzebne wydaje się wykonywanie rozmazu mikroskopowego krwi przed każdym podaniem leku – rozmaz automatyczny jest w większości sytuacji wystarczający.

Dodatkowo należy zauważyć, że 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 klirensem kreatyniny ≥50 ml/min. Z badań wykluczono pacjentów z klirensem 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).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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

[redacted]

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia chłoniaka grudkowego wydaną po dacie rejestracji wnioskowanego wskazania (wrzesień 2017 r.) – amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 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).

Natomiast wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 r. rekomendują stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych (ze wskazaniami 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).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu Gazyvaro w leczeniu 1 linii pacjentów z chłoniakiem grudkowym:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2018.

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).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Gazyvaro jest refundowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Finlandia, Holandia, Niemcy, Norwegia, Słowenia,

Szwajcaria, Wielka Brytania. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Gazyvaro nie jest aktualnie refundowany żadnym z państwach o PKB *per capita* zbliżonym do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 10.05.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.1404.2017.26.PP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. á 40 ml, kod EAN: 5902768001105 w ramach programu lekowego „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie oceny leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)"

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie oceny leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)"
2. Raport nr OT.4331.13.2018. 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.