



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Arzerra (ofatumumab)**  
**w ramach programu lekowego:**  
**„Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej**  
**ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.17.2017

Data ukończenia: 29 czerwca 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>A-C1b</b>	schemat: Arzerra (ofatumumab)+chlorambucyl
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BCR</b>	receptor limfocytu B/receptor immunoglobulinowy/immunoglobulina powierzchniowa (ang. <i>B-cell receptor</i> )
<b>BCSH</b>	ang. <i>British Committee for Standards in Hematology</i>
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i> )
<b>CEAR</b>	ang. <i>The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i> )
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i> )
<b>CHL</b>	chlorambucyl
<b>CHOP</b>	schemat: cyklofosfamid+dokсорubicyna+winkrystyna+prednizolon
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CIRS</b>	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
<b>CIRS-G</b>	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics</i>
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimisation analysis</i> )
<b>COP</b>	schemat: cyklofosfamid+winkrystyna+prednizolon
<b>CR</b>	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i> )
<b>CrCl</b>	klirens kreatyniny
<b>CRD</b>	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CRR</b>	odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. <i>complete response rate</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>ECOG</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC QLC-C30</b>	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>FC</b>	schemat: fludarabina+cyklofosfamid
<b>FCR</b>	schemat: fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>G-C1b</b>	schemat: Gazyvaro (obinutuzumab)+chlorambucyl
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny

<b>HAS</b>	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HBV</b>	wirus zapalenie wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i> )
<b>IRC</b>	niezależny komitet (ang. <i>independent review committee</i> )
<b>ISPOR</b>	ang. <i>International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>life years</i> )
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MR</b>	iloraz median
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCP</b>	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OBI</b>	obinutuzumab
<b>OFA</b>	ofatumumab
<b>ORR</b>	całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	całkowity czas przeżycia (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PBL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa
<b>pCORD</b>	ang. <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
<b>PFS</b>	czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PRR</b>	odsetek odpowiedzi częściowej na leczenie (ang. <i>partial response rate</i> )
<b>PTHiT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )

<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	średnia ważona różnicy (ang. <i>weighted mean difference</i> )
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. <i>Health technology Assessment</i> ). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny technologii medycznych

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	52
5.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>54</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	59
6.4.	Komentarz Agencji .....	60
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>64</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>68</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	68
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	68
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>69</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>75</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>78</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

24.04.2017 r.  
PLR.4600.125.2017.9.DJ  
PLR.4600.126.2017.9.DJ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402,
- Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124,

w programie lekowym „*Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)*”.

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego.

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto:

- Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402: [REDACTED]
- Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK                      NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

Wnioskodawca  
Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15,  
02-674 Warszawa



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.04.2017 r., znak PLR.4600.125.2017.9.DJ PLR.4600.126.2017.9.DJ (data wpływu do AOTMiT: 24.04.2017 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 2016 r. nr 0, poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402,
- Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124,

w programie lekowym „*Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)*”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca oraz Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 19.05.2017 r., znak OT.4351.17.2017.EL.2. Uzpełnienia zostały przekazane Agencji przez Wnioskodawcę w dniu 08.06.2017 r. pismem z dnia 08.06.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE]: Analiza problemu decyzyjnego; *Arzerra (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną*; Kraków, styczeń 2017 r.;
- [REDAKTOWANE]: Analiza kliniczna; *Arzerra (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną*; Kraków, styczeń 2017 r.;
- [REDAKTOWANE]: Analiza ekonomiczna; *Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Arzerra (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD 10: C91.1) w ramach programu lekowego w warunkach polskich*; Kraków, styczeń 2017 r.;
- [REDAKTOWANE]: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; *Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Arzerra (ofatumumab) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD 10: C91.1) w ramach programu lekowego*; Kraków, styczeń 2017 r.;

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402,</li> <li>▪ Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124,</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XC10
<b>Substancja czynna</b>	ofatumumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, który nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka i schemat leczenia uprzednio nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej to 300 mg w dniu 1., następnie 1 000 mg tydzień później w dniu 8. (cykl 1), następnie 1 000 mg w dniu 1. kolejnych cykli, przez minimum 3 cykle, do uzyskania najlepszej odpowiedzi lub maksymalnie przez 12 cykli (co 28 dni). Najlepsza odpowiedź to odpowiedź kliniczna, która nie uległa poprawie po 3 dodatkowych cyklach leczenia.
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygenu CD20. Antygen CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną występującą na powierzchni komórek linii limfocytów B, od komórek pre-B do stadium dojrzałych limfocytów B, oraz na powierzchni komórek guzów wywodzących się z komórek B. Do guzów wywodzących się z komórek B należą przewlekła białaczka limfocytowa (w przypadku której obserwuje się mniejszą ekspresję CD20) oraz chłoniaki nieziarnicze (z dużą ekspresją CD20 występującą w przypadku >90% guzów). Antygen CD20 nie jest uwalniany z powierzchni komórki ani przemieszczany do wnętrza komórki po związaniu z przeciwciałem. Wiązanie ofatumumabu z epitopem w bliższej w stosunku do błony komórkowej części antygenu CD20 indukuje rekrutację i aktywację układu dopełniacza na powierzchni komórki, co prowadzi do cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza i w rezultacie do lizy komórek guza. Wykazano, że ofatumumab indukuje znaczną lizę komórek z dużą ekspresją cząsteczek hamujących układ dopełniacza. Wykazano również, że ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno w przypadku komórek o małej jak i dużej ekspresji CD20 oraz komórek opornych na rytuksymab. Ponadto wiązanie ofatumumabu umożliwia rekrutację naturalnych komórek cytotoksycznych (komórek NK) i tym samym indukcję śmierci komórki poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała.

Źródło: ChPL Arzerra, wniosek refundacyjny

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.04.2010 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Upřednio nieleczone przewlekła białaczka limfocytowa (PBL):</u> Produkt leczniczy Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z PBL, który nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.</p> <p><u>Nawrotowa postać PBL:</u> Produkt leczniczy Arzerra jest wskazany w leczeniu skojarzonym z fludarabiną i cyklofosfamidem pacjentów z nawrotową postacią PBL.</p> <p><u>PBL oporna na leczenie:</u> Produkt leczniczy Arzerra wskazany jest w leczeniu pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.</p>
Status leku sierociego	Tak, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak.

Źródło: ChPL Arzerra, strona EMA: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (data dostępu: 07.06.2017 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Arzerra (ofatumumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w ocenianym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402: [redacted]</li> <li>Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124: [redacted]</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka*	[redacted]

\* patrz rozdział 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji niniejszego opracowania

Źródło: wniosek refundacyjny

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Do leczenia kwalifikowaniu są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+ spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>▪ brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>▪ przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny;</li> <li>▪ parametry: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ klirens kreatyniny CrCL &gt;30ml/min. oraz &lt;70 ml/min., lub</li> <li>✓ liczba punktów w skali CIRS &gt;6;</li> </ul> </li> <li>▪ stan sprawności według WHO: 1;</li> <li>▪ obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>;</li> <li>▪ ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</li> </ul>
<b>Czas leczenia w programie</b>	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia. Maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli (min. 3 cykle).
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wystąpienie objawów nadwrażliwości na ofatumumab lub którykolwiek ze składników preparatu;</li> <li>▪ progresja choroby w trakcie leczenia;</li> <li>▪ obecność objawów ciężkiego zakażenia;</li> <li>▪ inne nieakceptowalne objawy niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>▪ ciąża;</li> <li>▪ rezygnacja pacjenta.</li> </ul>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Obecnie, ze środków publicznych, finansowany jest jeden program lekowy, B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”, w ramach którego możliwe jest leczenie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.)” (kryteria kwalifikacji do obu programów są takie same).

Należy jednak zauważyć, że wskazanie określone kryteriami kwalifikacji do ocenianego programu lekowego jest szersze względem wskazania określonego we wniosku refundacyjnego (oraz jednocześnie względem wskazania zarejestrowanego, zgodnego z treścią ChPL Arzerra): osoby z przeciwwskazaniami do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny vs pacjenci którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

W opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna (program lekowy) jest zasadna, a wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną. W ramach BIA wnioskodawca przedstawił argumenty zarówno za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach odrębnej grupy limitowej, jak i grupy limitowej do której należy obinutuzumab, jednak w analizach wnioskodawcy założono utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla ofatumumabu (BIA wnioskodawcy, str. 11-12).

Dokument opisujący proponowany instrument podziału ryzyka przedstawiony przez wnioskodawcę dla produktu leczniczego Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 3 fiołki po 5 ml (20 mg/ml), kod EAN:5909990764402, zawiera propozycję dla programu lekowego, tj. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.2)”.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów, które występują we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Źródło: Szczeklik 2016

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych, przewlekła białaczka limfocytowa opisana jest kodem ICD-10: C91.1.

### Klasyfikacja

Klasyfikacja nowotworów limfoproliferacyjnych wg WHO z 2008 roku:

- nowotwory z prekursorów limfocytów,
- nowotwory z dojrzałych komórek B (m.in. przewlekła białaczka limfocytowa),
- nowotwory z dojrzałych komórek T i NK,
- chłoniak Hodgkina,
- zespoły limfoproliferacyjne z niedoborem odporności.

Źródło: Szczeklik 2016

**Tabela 5. Klasyfikacje kliniczne przewlekłej białaczki szpikowej**

Stopień	Ryzyko	Charakterystyka kliniczna i hematologiczna					
<b>Klasyfikacja Raia</b>							
		limfocytoza	powiększenie węzłów chłonnych	powiększenie śledziony lub wątroby	niedokrwistość (Hb<11 g/dl)	małopłytkowość (<100 000/μl)	mediana przeżycia (lata)
<b>0</b>	małe	+					12,5
<b>I</b>	pośrednie	+	+				8,4
<b>II</b>	pośrednie	+	+/-	+			6
<b>III</b>	duże	+	+/-	+/-	+		1,5
<b>IV</b>	duże	+	+/-	+/-	+/-	+	
<b>Klasyfikacja Bineta</b>							
<b>A</b>	zajęcie < 3 obszarów limfatycznych <sup>a</sup>						>10
<b>B</b>	zajęcie ≥ 3 obszarów limfatycznych <sup>a</sup>						5
<b>C</b>	niedokrwistość (Hb < 10 g/dl) lub małopłytkowość (<100 000/μl)						2

<sup>a</sup> spośród 5 obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jednostronnie lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony, wątroby

Źródło: Szczeklik 2016

### Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zachorowania występują zwykle w wieku 65-70 lat, bardzo rzadko przed 30 rż., natomiast w wieku do 55 lat to około 10% przypadków. Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety. Zapadalność roczna wynosi 4/100 000. Wartość ta wzrasta z wiekiem, i u osób w wieku powyżej 60 lat wynosi 20/100 000.

Źródło: Szczeklik 2016

## Rokowanie

W dokumencie *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* wskazano, że:

- osoby z nowozdiagnozowaną, bezobjawową chorobą we wczesnym stadium (klasyfikacja wg Rai 0, klasyfikacja wg Bineta A) powinny być monitorowane bez podjęcia aktywnego leczenia dopóki nie będzie dowodów na progresję choroby. Nie zaobserwowano wpływu rozpoczęcia terapii lekami alkilującymi w tej grupie chorych na długość przeżycia (wskazano, że potrzebne są badania na potencjalną korzyść rozpoczęcia leczenia lekami przeciwbiałaczkowymi w monoterapii lub skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 w tej grupie chorych);
- pacjenci ze średniozaawansowaną chorobą stadium (klasyfikacja wg Rai I lub II, klasyfikacja wg Bineta B) oraz pacjenci z zaawansowaną chorobą (klasyfikacja wg Rai III lub IV, klasyfikacja wg Bineta C) zazwyczaj odnoszą korzyści z rozpoczęcia leczenia, nie mniej jednak, osoby z chorobą średniozaawansowaną mogą być monitorowane, bez podejmowania leczenia, do momentu wystąpienia progresji choroby lub objawów choroby.

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*, uwzględnione jako jedno z kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)” zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia***

Postępująca niewydolność szp ku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości.
Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia.
Masywna (największy wymiar > 10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia.
Postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy <6 miesięcy, który występując jako wyłączna nieprawidłowość przy wyjściowej wartości limfocytozy < 30 × 10 <sup>9</sup> /l, nie powinien być traktowany jako kryterium rozpoczęcia leczenia.
Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość oporne na kortykosteroidoterapię i inne standardowe leczenie.
Objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych): — gorączka (> 38oC) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji — poty nocne utrzymujące się przez ≥ 1 miesiąc bez obecności infekcji — chudnięcie, tj. utrata co ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy — upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> .

Źródło: PUO 2013

Po leczeniu chlorambucylem, do 50 % chorych przeżywa 10 lat. Podobny jest odsetek przeżyć 5-letnich (48%) wśród chorych poddanych chemioterapii skojarzonej (wg schematu COP lub CHOP). Pod względem przeżyć 2-letnich skuteczności analogów puryn w monoterapii i chlorambucylu jest podobna (około 80%). Skojarzenie analogów puryn z cyklofosfamidem i rytuksymabem daje więcej całkowitych remisji oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji i leczenia niż monoterapia chlorambucylem, analogami puryn lub skojarzeniem analogu puryn z cyklofosfamidem.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (około 50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa. Inne przyczyny to krwotoki i ogólne wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (guzów litych lub chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Źródło: Szczekliak 2016

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono z prośbą o opinię do 8 ekspertów klinicznych, do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną odpowiedź, przy czym decyzją Prezesa Agencji nie została ona dopuszczona do uwzględnienia w niniejszej AWA.

Wg danych przekazanych przez NFZ (dnia 19.06.2017 r.) pacjenci w wieku powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem ICD-10: C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa, to: 14 622 osób w 2014 roku, 15 668 os. w 2015 roku, 16 965 osób w 2016 roku oraz 13 406 os. w 2017 roku (dane za okres styczeń-maj).

Wg danych NFZ, w programie lekowym B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”, którego kryteria włączenia są zbieżne z kryteriami włączenia ocenianego programu lekowego, uczestniczyło 5 osób w 2016 roku, oraz 46 osób w 2017 roku (dane za okres styczeń-maj). Należy zauważyć, że program B. 79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C 91.1)” jest finansowany ze środków publicznych od lipca 2016 roku.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- GIN (*Guidelines International Network*);
- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*);
- *Prescrire International*;
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- *Trip DataBase*;
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*);
- ASCO (*American Society of Clinical Oncology*);
- NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*);
- ESMO (*European Society for Medical Oncology*);
- BCSH (*British Committee for Standards in Haematology*);
- PUO (Polska Unia Onkologii);
- PTHiT (Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25 maja 2017 roku.

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania z chorymi na przewlekłą białaczkę limfocytową: z 2017 roku amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), z 2015 roku zaktualizowane w 2016 roku europejskie *European Society for Medical Oncology* (ESMO), z 2016 roku polskie Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii (PTHiT), z 2013 roku polskie Polskiej Unii Onkologii (PUO) oraz z 2012 roku brytyjskie *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH).

Prawie wszystkie z odnalezionych wytycznych podkreślają, że nie jest zalecane leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej znajdującej się we wczesnym stadium, nie objawowej, nie wykazującej aktywności. W takich przypadkach zaleca się obserwację pacjenta (NCCN, ESMO, PUO, BCSH).

Jedne z wytycznych wymieniają, że pacjenci u których rozpoczyna się leczenie powinni spełniać kryteria *International Workshop on Chronic Lymphocytic* (PUO).

Wytyczne polskie PTHiT oraz PUO wskazują, że przy wyborze leczenia ważne jest uwzględnienie czynników, tj. m.in.: stan zaawansowania klinicznego, stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, czynniki rokownicze oraz cele terapeutyczne, obecność lub brak delecji 17p/mutacji TP53.

Przedstawiono jedynie informacje z wytycznych, dotyczące osób wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematami opartymi na pełnej dawce fludarabiny.

Pomimo, że oceniany program lekowy w kryteriach kwalifikacji nie zawiera warunku obecności lub braku delecji 17/mutacji TP53, w niniejszym opracowaniu przyjęto taki podział przedstawienia zaleceń terapeutycznych, ponieważ większość z odnalezionych wytycznych podaje rekomendacje z podziałem na takie grupy chorych:

- osoby bez delecji 17/mutacji TP53:
  - ✓ NCCN: osoby słabe (z istotnymi chorobami współistniejącymi, niemogący być zakwalifikowani do leczenia analogami puryn), osoby w wieku 65 lat i więcej oraz osoby młodsze z obecnością istotnych chorób współistniejących: skojarzenie **ofatumumab**+chlorambucyl znajduje się na trzecim miejscu wśród zalecanych terapii, za obinutuzumab+chlorambucyl oraz ibrytynibem (lista była utworzona od terapii najbardziej do najmniej preferowanych);
  - ✓ ESMO: wytyczne wskazują różne schematy możliwe do zastosowania wśród osób z istotnymi chorobami współistniejącymi, m.in. możliwość zastosowania schematu chlorambucyl+przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab, **ofatumumab** lub obinutuzumab, bez wskazania preferencji);
  - ✓ PTHiT: wytyczne wskazują różne schematy możliwe do zastosowania wśród osób z istotnymi chorobami współistniejącymi (CIRS>6 lub klirens kreatyniny <70 ml/min.), m.in. możliwość zastosowania schematu chlorambucyl+przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (obinutuzumab, rituksymab lub **ofatumumab**, bez wskazania preferencji);
- osoby z delecją 17/mutacją TP53:
  - ✓ NCCN: brak połączenia **ofatumumab**+chlorambucyl w terapiach preferowanych, natomiast połączenie obinutuzumab+chlorambucyl jest w tej grupie trzecią preferowaną terapią, za ibrytynibem oraz metylprednizolonem w wysokiej dawce+rytuksymab (lista była utworzona od terapii najbardziej do najmniej preferowanych);
  - ✓ ESMO: u osób z istotnymi chorobami współistniejącymi zaleca się ibrytynib, a w przypadku przeciwwskazań do jego stosowania połączenie idelalizybu z rituksymabem;
  - ✓ PTHiT: u osób z istotnymi chorobami współistniejącymi zaleca się ibrytynib, idelalizyb z rituksymabem, chlorambucyl z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 lub chlorambucyl.

Dwie z najstarszych wytycznych, odnośnie zastosowania przeciwciał monoklonalnych CD20, wskazują, że:

- PUO: obecnie trwają próby poprawienia wyników immunochemioterapii w przewlekłej białaczce limfocytowej z wykorzystaniem innych niż rituksymab przeciwciał monoklonalnych (wytyczne wskazują **ofatumumab** jednak wyniki jego skuteczności podają jedynie dla stosowanego w monoterapii w grupie chorych tzw. podwójnie opornych, na fludarabinę oraz alemtuzumab) – wytyczne nie wyszczególniają podziału na zalecenia dla osób z obecnością/brakiem obecności delecji 17/mutacji TP53;
- BCSH: zalecane jest zachęcanie pacjentów do uczestniczenia w badaniach klinicznych z użyciem chlorambucylu lub bendamustyny w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 (nie wymieniono konkretnych przeciwciał monoklonalnych anty-CD20) – zalecenie dotyczy osób niemogących być zakwalifikowanymi do leczenia schematem z fludarabiną, z mutacją TP53.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN, 2017 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej oraz chłoniaków z małych limfocytów B (uwzględniono jedynie wytyczne dotyczące osób wcześniej nieleczonych).</b></p> <p>W przypadku osób z przewlekłą białaczką limfocytową zaklasyfikowaną wg kryteriów Rai na poziom 0, I lub II leczenie należy rozpocząć dopiero po zaobserwowaniu pogorszenia przebiegu choroby (m.in. występowanie istotnych objawów związanych z chorobą, postęp choroby, postępująca anemia, postępująca trombocytopenia). Odosobniona bezwzględna liczba limfocytów nie jest przesłanką do rozpoczęcia leczenia, dopóki mieści się poniżej 200-300 x 10<sup>9</sup>/L lub nie towarzyszą jej objawy leukostazy.</p> <p>W pierwszej linii leczenia, w przypadku osób słabych z przewlekłą białaczką limfocytową, z istotnymi chorobami współwystępującymi, niemogącymi być zakwalifikowanymi do leczenia analogami puryn, z brakiem delecji 17p lub mutacji TP53 w pierwszej linii leczenia zaleca się (w preferowanej kolejności):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab + chlorambucyl,</li> <li>▪ ibrutynib,</li> <li>▪ <b>ofatumumab</b> + chlorambucyl,</li> <li>▪ rytuksymab + chlorambucyl,</li> <li>▪ obinutuzumab,</li> <li>▪ rytuksymab,</li> <li>▪ chlorambucyl.</li> </ul> <p>W pierwszej linii leczenia, w przypadku osób w wieku 65 i więcej lat oraz u osób młodszych w przypadku obecności istotnych chorób współistniejących, z brakiem delecji 17p lub mutacji TP53 w pierwszej linii leczenia zaleca się (w preferowanej kolejności):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab + chlorambucyl,</li> <li>▪ ibrutynib,</li> <li>▪ <b>ofatumumab</b> + chlorambucyl,</li> <li>▪ rytuksymab + chlorambucyl,</li> <li>▪ bendamustyna ± rytuksymab,</li> <li>▪ obinutuzumab,</li> <li>▪ chlorambucyl,</li> <li>▪ rytuksymab.</li> </ul> <p>W pierwszej linii leczenia, w przypadku osób z obecnością delecji 17 lub mutacji TP53 zaleca się (w preferowanej kolejności):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ibrutynib,</li> <li>▪ metylprednizolon w wysokiej dawce + rytuksymab,</li> <li>▪ obinutuzumab + chlorambucyl,</li> <li>▪ alemtuzumab ± rytuksymab.</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i></p>
<p>ESMO, 2015 – aktualizacja w 2016 r. (Europa)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia oraz obserwacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (uwzględniono jedynie wytyczne dotyczące osób wcześniej nieleczonych).</b></p> <p>W przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej zaklasyfikowanej wg kryteriów Bineta na poziom A lub B, bez aktywnej choroby lub wg kryteriów Rai na poziom 0, I lub II, bez aktywnej choroby zaleca się obserwację pacjenta i czekanie na wystąpienie ewentualnych objawów choroby.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte jedynie w przypadku objawowej, aktywnej choroby.</p> <p>W przypadku osób z istotnymi chorobami współistniejącymi oraz z brakiem delecji 17p lub mutacji TP53 w ramach leczenia 1. linii zaleca się podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 (wytyczne wymieniają: rytuksymab, <b>ofatumumab</b>, obinutuzumab);</li> <li>▪ ibrutynib (w przypadku jego dostępności może być rozważony jako alternatywa dla schematów opartych na chlorambucylu).</li> </ul> <p>W przypadku osób z istotnymi chorobami współistniejącymi oraz z delecją 17p lub mutacją TP53 w ramach leczenia 1. linii zaleca się podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ibrutynibu (idelalysib+rytuksymab jedynie w przypadku gdy chory ma przeciwwskazania do ibrutynibu).</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: autorzy wytycznych zgłosili konflikty interesów.</i></p>
<p>PTHiT, 2016 (Polska)</p>	<p><b>Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. – Raport Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii oraz PALG-CLL (uwzględniono jedynie</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>wytyczne dotyczące osób wcześniej nieleczonych).</b></p> <p>Celem leczenia osób rokujących dłuższe życie (&gt;2 lat) jest wprowadzenie ich w głęboką remisję, bez minimalnej choroby resztkowej po zastosowaniu w 1. linii najskuteczniejszej dostępnej terapii. Chorzy nierokujący z innych przyczyn dłuższego przeżycia (<math>\leq 2</math> lat) powinni otrzymać leczenie mniej intensywne, a w skrajnych przypadkach jedynie paliatywne i jak najmniej toksyczne. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze rodzaju terapii pierwszej linii, to m.in.: stan wydolności fizycznej (np. skala ECOG, ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), choroby współistniejące, stan wydolności ważnych dla życia narządów (z uwzględnieniem poziomu klirensu kreatyniny).</p> <p>Do oceny chorób współistniejących najczęściej stosowana jest skala CIRS (ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>) Przy wyborze opcji terapeutycznej należy również uwzględnić preferencje pacjenta, drogi podawania leku i konieczności hospitalizacji związanych z daną metodą leczenia. Ważnym czynnikiem wpływającym na wybór metody leczenia jest obecność delecji 17p/mutacji TP53, których obecność koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn.</p> <p>W przypadku osób z chorobami współistniejącymi (CIRS&gt;6 i/lub klirens kreatyniny &lt;70 ml/min) oraz z brakiem delecji 17p lub mutacji TP53 zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 (wytyczne wymieniają: obinutuzumab, rytuksymab, <b>ofatumumab</b>);</li> <li>▪ chlorambucyl w monoterapii lub cyklofosfamid w monoterapii (u chorych w bardzo zaawansowanym wieku, złym stanie ogólnym, przy braku możliwości zastosowania leków drogą dożylną).</li> </ul> <p>W przypadku osób z chorobami współistniejącymi oraz z delecją 17p lub mutacją TP53 zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ibrutynib,</li> <li>▪ idelalizyb + rytuksymab,</li> <li>▪ chlorambucyl + przeciwciało monoklonalne anti-CD20,</li> <li>▪ chlorambucyl.</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: zgodnie z deklaracją przedstawioną w dokumencie, finansowanie oraz konflikt interesów „nie występują”.</i></p>
<p><b>PUO, 2013 (Polska)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej (uwzględniono jedynie wytyczne dotyczące osób wcześniej nieleczonych).</b></p> <p>W każdym noworozpoznanym przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej, przed rozpoczęciem leczenia, należy precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego, czynniki rokownicze oraz cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, tak aby postępowanie terapeutyczne było w optymalny sposób zindywidualizowane.</p> <p>W przypadku spełnienia kryteriów rozpoczęcia leczenia wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic</i>, jego rodzaj oraz intensywność powinny być dostosowane do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących (np. ocenianych według klasyfikacji CIRS, ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> lub w przypadku osób w wieku podeszłym CIRS-G, ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale - Geriatrics</i>), prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, poziomu klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby, statusu TP53, występowania cytopenii obwodowych i powikłań autoimmunohemolitycznych, a także przeszłości chorobowej pacjenta i przebytego wcześniej leczenia.</p> <p>Jako leczenie pierwszej linii u osób, u których wieku i/lub stan ogólny chorego i/lub choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii FCR w pełnych dawkach (fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab), zaleca się podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chlorambucylu (10 mg/m<sup>2</sup>/dzień w dniach 1.-7. co 4 tygodnie, przez 6-12 miesięcy);</li> <li>▪ zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR-Lite lub FC;</li> <li>▪ bendamustyny w monoterapii;</li> <li>▪ fludarabiny w monoterapii, albo</li> <li>▪ ograniczenie leczenia do terapii objawowej.</li> </ul> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obecnie trwają próby poprawienia wyników immunochemioterapii w przewlekłej białaczce limfocytowej z wykorzystaniem innych niż rytuksymab przeciwciał monoklonalnych (<b>ofatumumab</b> – wytyczne wskazują na wyniki jego skuteczności, ale ograniczają się do przedstawienia wyników jego stosowania w monoterapii w grupie chorych tzw. podwójnie opornych, na fludarabinę oraz alemtuzumab),</li> <li>▪ innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych w komórkach białaczkowych, których przykładem jest inhibitor kinazy cyklozależnej (flavopiridol) lub inh bitory kinaz zależnych od BCR, w tym zwłaszcza kinazy Brutona (ibrutynib).</li> </ul> <p>W wytycznych nie przedstawiono podziału na rekomendacje dla osób z lub brakiem delecji 17/mutacji TP53.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych.</i></p>
<p><b>BCSH 2012 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozy oraz leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (uwzględniono jedynie wytyczne dotyczące osób wcześniej nieleczonych).</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Obeenie nie zaleca się leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w jej wczesnym stadium.</p> <p>W przypadku pacjentów niemogących być zakwalifikowanymi do leczenia schematem FCR (fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab), z brakiem obecności mutacji TP53, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podawanie chlorambucylu lub bendamustyny,</li> <li>▪ zalecane jest zachęcanie pacjentów do uczestniczenia w badaniach klinicznych z użyciem chlorambucylu lub bendamustyny w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20.</li> </ul> <p>W wytycznych nie wskazano rekomendacji dla pacjentów niemogących być zakwalifikowanymi do leczenia schematem FCR z obecnością mutacji TP53.</p> <p><i>Źródło finansowania: żaden z autorów wytycznych nie zgłosił konfliktu interesów.</i></p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 8 ekspertów klinicznych, do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną odpowiedź, przy czym decyzją Prezesa Agencji nie została ona dopuszczona do uwzględnienia w niniejszej AWA.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017, poz. 51), we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne: asparaginasum, bendamustinum hydrochloridum, bleomycin sulphas, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum hydrochloridum, etoposidum, fludarabinum phosphas, idarubicini hydrochloridum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vinblastinum sulfas oraz vincristinum sulfas (szczegółowe dane zamieszczono w Załączniku nr 1 do niniejszego opracowania).

Przy czym jedynie w przypadku produktów leczniczych zawierających bendamustinum hydrochloridum zastrzeżono, że może być ona refundowana w przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD10 C91.1) w przypadku:

- stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, oraz
- leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.

Wszystkie wyżej wymienione leki są refundowane w ramach chemioterapii i dostępne są dla pacjentów bezpłatnie.

Aktualnie w przewlekłej białaczce limfocytowej finansowany ze środków publicznych jest jeden program lekowy: B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”. Ma on bardzo zbliżone brzmienie do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10 C91.1)” oraz takie same kryteria kwalifikacji i jest rozpatrywany jako jedyny komparator dla wnioskowanej technologii.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Produkt leczniczy Gazyvaro (obinutuzumab) stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”.	„(...) jako komparator wybrano obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro), ponieważ tylko pacjenci kwalifikujący się do terapii obinutuzumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.79, będą mogli korzystać z leczenia ofatumumabem”.	Wybór zasadny – patrz komentarz pod tabelą.

Wśród rekomendacji klinicznych odnaleziono dwie wytyczne polskie: Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii z 2016 roku (PTHiT) oraz Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku (PUO). Wytyczne PUO zostały wydane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Arzerra we wnioskowanym wskazaniu, wspominają jedynie o trwających próbach klinicznych z zastosowaniem m.in. ofatumumabu. Natomiast wytyczne PTHiT wymieniają możliwość zastosowania chlorambucylu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 zarówno u osób z chorobami współistniejącymi (CIRS>6 i/lub klirens kreatyniny <70 ml/min) oraz z brakiem delecji 17 lub mutacji 53, jak i u osób z chorobami współistniejącymi oraz z delecją 17 lub mutacją TP53. Wytyczne wymieniają przeciwciała monoklonalne tj. obinutuzumab, rytuksymab oraz ofatumumab, bez wskazywania preferencji stosowania któregośkolwiek z nich. Innymi terapiami wskazanymi przez wytyczne PTHiT możliwymi do zastosowania (również bez podania preferencji względem którejkolwiek z nich)

w pierwszej linii leczenia osób z chorobami współistniejącymi były terapie tj. chlorambucyl w monoterapii lub cyklofosfamid w monoterapii (u osób bez delecji 17 lub mutacji TP53) oraz ibrutinib, idelalizyb+rytuksymab oraz chlorambucyl w monoterapii (u osób z delecją 17 lub mutacją TP53). Pomimo tego, że część z tych substancji jest aktualnie finansowana ze środków publicznych we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa, to komparatorem dla ocenianej technologii będzie jedynie produkt leczniczy Gazyvaro stosowany w połączeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”, przez wzgląd na kryteria włączenia identyczne z kryteriami z ocenianego programu lekowego.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.	Pacjenci wcześniej leczeni lub z nawrotową/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową.	Treść ocenianego programu lekowego dopuszcza pacjentów, m.in. mających przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Zatem kryteria włączenia dla populacji dla przeglądu systematycznego wnioskodawcy są zawężone względem treści programu lekowego, są natomiast zgodne z ChPL Arzerra oraz z treścią wniosku refundacyjnego.
<b>Interwencja</b>	Ofatumumabu (produktu leczniczego Arzerra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem, podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Arzerra.	Ofatumumab w połączeniu z innymi lekami niż chlorambucyl lub bendamustyna	Treść wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: 91.1)” zakłada możliwość stosowania ofatumumabu z chlorambucylem lub bendamustyną, jednak odnaleziono tylko jedno badanie niższej wiarygodności, badanie jednoramienne, które dotyczyło interwencji ofatumumab+bendamustyna.
<b>Komparatory</b>	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro) w skojarzeniu z chlorambucylem, podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Gazyvaro.	Obinutuzumab podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami niż chlorambucyl.	Bez uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	<u>Skuteczność kliniczna:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity czas przeżycia (<i>ang. overall survival, OS</i>);</li> <li>▪ czas przeżycia wolny od progresji choroby (<i>ang. progression-free survival, PFS</i>);</li> <li>▪ całkowita remisja (<i>ang. complete remission, CR</i>);</li> <li>▪ całkowita odpowiedź na leczenie (<i>ang. complete response, CR</i>),</li> <li>▪ częściowa odpowiedź na</li> </ul>	-	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>leczenie (<i>ang. partial response</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity odsetek odpowiedzi (<i>ang. overall response rate, ORR</i>);</li> <li>▪ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,</li> <li>▪ zgon,</li> <li>▪ przeżycie bez zdarzeń typu progresja lub nawrót choroby,</li> <li>▪ konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia,</li> <li>▪ czas do wdrożenia kolejnej linii leczenia,</li> <li>▪ jakość życia (<i>ang. quality of life; QoL</i>).</li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych,</li> <li>▪ działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,</li> <li>▪ rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,</li> <li>▪ wystąpieniem reakcji związanych z infuzją.</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne,</li> <li>▪ badania o niższej wiarygodności.</li> </ul>	-	Bez uwag.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,</li> <li>▪ publikacje w j. polskim oraz angielskim,</li> <li>▪ badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu względem wybranego komparatora – obinutuzumabu, a w przypadku ich braku, badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach,</li> <li>▪ badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych,</li> <li>▪ badania oceniające efektywność kosztową.</li> </ul>	Bez uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych). Przeszukano również rejestry badań klinicznych [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych

doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. Jako datę aktualizacji wyszukiwania podano 26.01.2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy problemu zdrowotnego i populacji (przewlekła białaczka limfocytowa) oraz technologii wnioskowanej (ofatumumab - produkt leczniczy Arzerra). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 15.05.2017 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie, które ukazało się po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, które dotyczy stosowania ofatumumabu w połączeniu z chlorambucylem, w populacji z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych. Wyniki tego badania nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu przez wzgląd na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją dla porównania pośredniego pomiędzy ofatumumabem i obinutuzumabem z wykorzystaniem wspólnego komparatora w postaci chlorambucylu:

- randomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania ofatumumabu (OFA), zastosowanego w połączeniu z chlorambucylem (CHL), w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną – badanie o akronimie COMPLEMENT 1, oraz
- randomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania obinutuzumabu (OBI) zastosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem (CHL), w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni - badanie o akronimie CLL11.

Do AKL wnioskodawcy włączono również badania określone jako badania o niższej wiarygodności:

- 1 prospektywne, jednoramienne badanie prospektywne dotyczące stosowania ofatumumabu z bendamustyną w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (*Offner 2013*), oraz
- 1 prospektywne, jednoramienne badanie prospektywne dotyczące stosowania obinutuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (w tym z chlorambucylem) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (*GREEN*).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również opublikowane przeglądy systematyczne odnoszących się do ocenianego problemu decyzyjnego (porównanie ofatumumabu z obinutuzumabem: *Stadler 2016* oraz *Ladyzynski 2015*).



#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

**Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>COMPLEMENT 1</b></p> <p>(Hillmen 2016, Hillmen 2015, Hillmen 2014, Hillmen 2014_2, Hillmen 2013, ClinicalTrial_Complement)</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline, Genmab A/S</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektywne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne 3 fazy,</li> <li>▪ wieloośrodkowe (109 ośrodków w 16 krajach),</li> <li>▪ typ hipotezy: brak danych (wnioskodawca założył, że było to badanie typu <i>superiority</i>),</li> <li>▪ okres obserwacji: 54 miesiące (mediana =29,3);</li> <li>▪ interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ OFA w 1 cyklu: 300 mg w 1. dniu oraz 1000 mg w 8. dniu, natomiast w 1. dniu każdego kolejnego cyklu: 1000 mg (28-dniowy cykl, max. 12 cykli, infuzja dożylna),</li> <li>✓ CHL: 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-7 każdego cyklu (28-dniowy cykl, max. 12 cykli, doustnie).</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci w każdym wieku, z aktywną przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą leczenia, wcześniej nieleczeni, nie kwalifikujący się do leczenia fludarabiną;</li> <li>▪ pacjenci u których sprawność oceniono na 0-2 punkty za pomocą skali sprawności według ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gr. OFA + CHL, n=221 os.,</li> <li>▪ gr. CHL, n=226 os.</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>),</li> <li>▪ całkowity czas przeżycia (ang. <i>overall survival, OS</i>);</li> <li>▪ czas do wystąpienia progresji,</li> <li>▪ całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate, ORR</i>),</li> <li>▪ odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. <i>complete response rate, CRR</i>),</li> <li>▪ czas do wystąpienia odpowiedzi,</li> <li>▪ czas trwania odpowiedzi,</li> <li>▪ czas do wdrożenia kolejnej linii leczenia,</li> <li>▪ jakość życia.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>CLL11</b></p> <p>(Goede 2015, Goede 2015_2, Goede 2014, Goede 2014_2, Wenk 2014, Goede 2013, Goede 2013_2, Goede 2013_3, Hallek 2013, ClinicalTrial_CLL )</p> <p>Źródło finansowania: F. Hoffmann-La Roche</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospektywne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne 3 fazy,</li> <li>▪ wieloośrodkowe, (189 ośrodków w 26 krajach),</li> <li>▪ typ hipotezy: brak danych (wnioskodawca założył, że było to badanie typu <i>superiority</i>),</li> <li>▪ okres obserwacji: 39 miesięcy (mediana: 22,8 miesiąca)</li> <li>▪ interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ OFA w 1 cyklu: 1000 mg w 1., 8. i 15 dniu (dawka 1000 mg w 1. dniu podzielona na 100 mg w 1. dniu oraz 900 mg w 2. dniu cyklu, natomiast później po 1000 mg w 1. dniu każdego kolejnego cyklu (28-dniowy cykl, max. 6 cykli, infuzja dożylna),</li> <li>✓ CHL: 0,5 mg/kg masy ciała w dniu 1 i 15 dniu każdego 28 dniowego cyklu (doustnie),</li> <li>✓ rytuksymab.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdiagnozowana przewlekła białaczka limfocytowa,</li> <li>▪ pacjenci wcześniej nieleczeni, wymagający wdrożenia terapii,</li> <li>▪ wiek ≥ 18 lat,</li> <li>▪ oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy,</li> <li>▪ pacjenci z nasileniem choroby ocenianym za pomocą skali CIRS na &gt;6 punktów i/lub pacjenci z kliresem kreatyniny &lt;70 ml/min,</li> <li>▪ bezwzględna liczba neutrofilii ≥1,5 × 10<sup>9</sup> /l oraz liczba płytek krwi ≥75 × 10<sup>9</sup> /l., chyba, że cytopenia była spowodowana przez chorobę podstawową.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gr. OBI+CHL, n=238 os.,</li> <li>▪ gr. rytuksymab+CHL, n= 233 os.,</li> <li>▪ gr. CHL, n=118 os.</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>),</li> <li>▪ całkowity czas przeżycia (ang. <i>overall survival, OS</i>),</li> <li>▪ przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń,</li> <li>▪ czas do wdrożenia kolejnego leczenia,</li> <li>▪ odsetek odpowiedzi,</li> <li>▪ odsetek negatywnej minimalnej choroby resztkowej (<i>negative testing for minimal residual disease</i>).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 15.4 *Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach* (AKL wnioskodawcy, str. 119-122).

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia do leczenia w ocenianym programie lekowym „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)” oraz w badaniach wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego.

**Tabela 11. Zestawienie kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowegoz kryteriami kwalifikacji do badań wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego**

Program lekowy	Badanie COMPLEMENT 1	Badanie CLL11
<b>Przewlekła białaczka limfocytowa CD20+</b>	+/- Włączano pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie wskazano natomiast, czy zidentyfikowano u tych osób receptory CD20+.	+
<b>Brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</b>	+	+
<b>Wiek 18 lat i powyżej.</b>	+/- W kryteriach włączenia brak kryterium wieku. Charakterystyka wejściowa pacjentów wskazuje, że mediana wieku w grupie OFA+CHL wynosiła 69 lat (zakres: 35-92), a gr. CHL wynosiła 70 lat (zakres: 36-91).	+/- W kryteriach włączenia brak wieku. Charakterystyka wejściowa pacjentów wskazuje, że mediana wieku w grupie OBI+CHL wynosiła 74 lat (zakres: 39-88), a gr. CHL wynosiła 72 lat (zakres: 43-87).
<b>Przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</b>	+/- Włączano osoby dla których leczenie oparte na fludarabinie było nieodpowiednie. Wg charakterystyki wejściowej pacjentów, brak kwalifikacji do leczenia fludarabiną, oceniany przez badacza był spowodowany m.in. obecnością chorób współistniejących (19%) oraz zaawansowanym wiekiem i chorobami współistniejącymi (14%).	+/- Nie określono, że do badania włączano osoby z przeciwwskazaniami do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Takie wnioski można wyciągnąć pośrednio na podstawie innego kryterium, jakim jest poziom klirensu kreatyniny oraz punktacji uzyskanej w skali CIRS (patrz wiersz poniżej).
<b>Parametry:</b> ▪ klirens kreatyniny CrCl >30 ml/min. oraz <70 ml/min., lub ▪ liczba punktów wg skali CIRS>6.	+/- Brak parametrów jako kryteriów włączenia, niemniej jednak charakterystyka wejściowa pacjentów wskazuje na to, że CrCl<70 ml/min. miało 48% os. Pacjenci byli oceniani w skali CIRS-G (wersja CIRS dla osób starszych) i mediana zdobytych punktów wynosiła 9 (zakres: 4-21).	+/- Kryteria włączenia do badania to: ▪ CrCl 30-69ml/min., lub ▪ CIRS>6 punktów.
<b>Stan sprawności według WHO:1.</b>	+/- Do badania włączano pacjentów z wynikiem ECOG 0-2. Wg charakterystyki wejściowej ECOG=1 miało 54% wszystkich badanych (wynik ECOG=0 – 38%, a wynik ECOG=2 – 8%).	+/- Wg charakterystyki wejściowej pacjentów, mediana wyniku w skali ECOG wynosiła 1.
<b>Obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>.</b>	+/- Wprost nie zostało to opisane, jednak w miejscu gdzie wskazano, że rozpoczęcie leczenia nastąpiło u osób z aktywną chorobą wymagających leczenia, powołują się na dokument <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> .	+/- Włączano osoby wymagające leczenia (np. klasyfikacja choroby w skali Bineta: C lub objawowa choroba). Wg <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> wskazaniami do leczenia jest m.in. choroba zaklasyfikowana wg Bineta: C lub wystąpienie objawów choroby (w badaniu nie wyszczególniono jakie objawy miałyby to być, w związku z czym nie można ich było porównać do zaleceń <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> ).
<b>Ujemny wynik badań na obecność HBsAg HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</b>	+/- W kryteriach wykluczenia opisano, że do badania nie włączano osób z przewlekłym lub aktywną infekcją.	+/- W kryteriach wykluczenia wskazano, że pacjenci z pozytywnym wynikiem serologii dla HBV mogli być włączeni do badania pod warunkiem negatywnego testu na obecność wirusowego DNA.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego w skali:

- *Cochrane Handbook*:
  - ✓ badanie COMPLEMENT 1,
  - ✓ badanie CLL11,

Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook***

Oceniany element	Badanie COMPLEMENT 1	Badanie CLL11
Alokacja pacjentów	niskie	niskie
Utajnienie alokacji	niskie	niejasny
Zaślepienie personelu / pacjenta	wysokie	wysokie
Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	niskie	niejasny
Niekompletność danych	niskie	niejasny
Selektywne raportowanie	niskie	niskie

- NICE:
  - ✓ Badanie *Offner 2013* – 7/8 (nie podano informacji, czy pacjenci byli włączani kolejno);
  - ✓ Badanie *GREEN* – 7/8 (nie podano informacji, czy pacjenci byli włączani kolejno);
- AMSTAR:
  - ✓ *Ladzynski 2015* – 7/11,
  - ✓ *Städler 2016* – 8/11,

Ocena ta wskazuje na zróżnicowany poziom jakości włączonych badań. Ocena analityków Agencji jest zgodna z oceną jakości przedstawioną przez wnioskodawcę.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 87-88):**

Badania o najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:

- „brak zaślepienia w badaniach COMPLEMENT 1 oraz CLL11, co mogło wpłynąć na ocenę subiektywnych punktów końcowych”;
- „brak informacji o pacjentach utraconych z okresu obserwacji w badaniu CLL11”;
- „w badaniach z randomizacją, COMPLEMENT 1 oraz CLL11, nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (...)”;
- „w przypadku badań z randomizacją niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu CLL11”;
- „w badaniu CLL11 analiza przeżycia całkowitego uwzględniała chorych z grupy monoterapii chlorambucylem, którzy w trakcie okresu obserwacji rozpoczęli II linię leczenia obinutuzumabem, autorzy nie zastosowali żadnych metod statystycznych korygujących ewentualny wpływ nowej terapii na oszacowanie median OS”.

Badania o niższej wiarygodności:

- badania opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne, poster lub dane z rejestru badań klinicznych badanie *Offner 2013* oraz badanie *GREEN*;
- w badaniach uwzględniono również pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową badanie *Offner 2013* oraz badanie *GREEN*;
- badanie *Offner 2013* oraz badanie *GREEN*, to badania jednoramienne.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- kryteria włączenia dla populacji w badaniu COMPLEMENT 1 obejmują osoby wcześniej nieleczone, które nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Populacja ta jest zgodna ze wskazaniem zamieszczonym we wniosku refundacyjnym oraz ze wskazaniem zarejestrowanym (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Arzerra), natomiast jest odmienna od kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, które obejmują osoby z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji, są węższe niż populacja objęta ocenianym programem lekowym;
- oprócz powyższego podpunktu odnaleziono inne ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wynikające z różnic w kryteriach włączenia (program lekowy vs badanie COMPLEMENT 1 vs badanie CLL11) – patrz rozdział 4.1.3.1. *Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy* niniejszego opracowania.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *relative benefit*, RB) dla pozytywnych punktów końcowych oraz za pomocą ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) dla negatywnych punktów końcowych.

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*; HR).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *weighted mean difference*, WMD) lub średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD).

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/WMD/MD oraz wartości  $p$ ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR).

W porównaniu pośrednim przez wspólny komparator wykorzystano uogólnioną metodę Büchera. Wyniki porównania pośredniego uzupełniono również o wyniki naiwnego porównania pośredniego bez adiustacji względem wspólnego komparatora.

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy**

- „brak badań klinicznych (zarówno randomizowanych jak i badań o niższej wiarygodności) porównujących bezpośrednio ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem z wybranym komparatorem (obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem) w analizowanej populacji pacjentów”;
- „odnaleziono tylko 1 badanie RCT oceniające ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem, nie odnaleziono żadnych prób klinicznych dotyczących ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wnioskowania (należy jednak uwzględnić fakt, że przewlekła białaczka limfocytowa należy do chorób rzadkich, a więc liczba pacjentów, którzy mogą brać udział w badaniach klinicznych jest ograniczona)”;
- „odnaleziono tylko 1 badanie RCT, w którym analizowano wybrany komparator”;

- „w analizie uwzględniono abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów, mające mniejszą wartość dowodową”;
- „badania uwzględnione w ramach porównania pośredniego (badanie COMPLEMENT 1 vs badanie CLL11) różniły się pod względem protokołów badań, kryteriów włączenia pacjentów, zastosowanej dawki chlorambucylu, zakładanej długości terapii, dawki przeciwciała, liczby pacjentów włączonych do grupy kontrolnej stanowiącej wspólny komparator oraz długości okresu obserwacji”;

**Komentarz analityków Agencji:** dawki oraz schematy przyjmowania poszczególnych monoklonalnych przeciwciał anti-CD20 były zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zarówno dla OFA (ChPL Arzerra), jak i OBI (ChPL Gazyvaro). Mediana skumulowanej dawki chlorambucylu wynosiła w badaniu COMPLEMENT 1: gr. OFA+CHL mediana=763 mg (zakres: 112-1694), gr. CHL mediana=728 mg (zakres: 98-1848), natomiast w badaniu CLL11: gr. OBI+CHL mediana=370 mg, gr. CHL mediana =384 mg.

- „wykazano brak spełnienia kryterium proporcjonalności hazardów wystąpienia progresji w badaniu CLL11 (udowodniono metodami graficznymi), a więc wyniki porównania pośredniego PFS z uwzględnieniem HR są szczególnie niemiarodajne”;
- „badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku niektórych punktów końcowych różniły się między sobą z zakresie ich definicji lub osoby przeprowadzającej ocenę danego punktu końcowego”:
  - ✓ w przypadku punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi na leczenie: w badaniu COMPLEMENT 1 odpowiedź na leczenie oceniana była przez niezależną komisję (IRC), co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia, natomiast w przypadku CLL11 ocenę przeprowadzał badacz 3 miesiące po zakończeniu terapii;
  - ✓ w przypadku punktu końcowego czas do wdrożenia następnej terapii: w badaniu COMPLEMENT 1 czas do wdrożenia następnej terapii definiowano jako czas od randomizacji do chwili wprowadzenia kolejnej linii leczenia, a w badaniu CLL11 został zdefiniowany jako czas od randomizacji do chwili ponownego rozpoczęcia leczenia tym samym lekiem lub do momentu wdrożenia innej terapii przeciwciałczkowej;
  - ✓ w przypadku punktu końcowego przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń: w badaniu COMPLEMENT 1 punkt końcowy oceniany był przez niezależny komitet (IRC) i definiowane jako wystąpienie progresji choroby, zgonu, lub rozważanie wdrożenia alternatywnej terapii przed wystąpieniem progresji, a w badaniu CLL11 nie zamieszczono informacji odnośnie tego kto przeprowadził ocenę, natomiast przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń definiowano jako wystąpienie progresji, nawrotu choroby lub zgonu.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- w kilku przypadkach analitycy Agencji zidentyfikowali inne wartości z publikacji źródłowych niż przedstawione w AKL wnioskodawcy – zostały one umieszczone w odpowiednich tabelach w rozdziale 4.2. *Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa*. W jednym przypadku zmiana wartości wpłynęła na zmianę wnioskowania:
  - ✓ nieciężkie zdarzenie niepożądane – zmęczenie (w AKL wnioskodawcy RR=0,59 [95%CI: 0,25; 1,41] – w grupie OFA+CHL istnieje nieistotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niż w grupie OBI+CHL; wg obliczeń analityków Agencji RR=1,39 [95%CI: 0,61; 3,17] – w grupie OFA+CHL istnieje nieistotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niż w grupie OBI+CHL);
  - ✓ nieciężkie zdarzenie niepożądane – gorączka (w AKL wnioskodawcy RR= 3,10 [1,29; 7,45] – w grupie OFA+CHL istnieje istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niż w grupie OBI+CHL; wg obliczeń analityków Agencji 1,32 [0,53; 3,31] – w grupie OFA+CHL istnieje nieistotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niż w grupie OBI+CHL);
- analitycy Agencji odnaleźli również inne niż wnioskodawca dane dotyczące zgonów (dla okresu obserwacji krótszego niż cały okres obserwacji odnalezionych badań) – patrz komentarz analityków Agencji w podpunkcie Ciężkie zdarzenia niepożądane w rozdziale 4.2.1.2. *Wyniki analizy bezpieczeństwa* niniejszego opracowania.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA przedstawiono analizę skuteczności klinicznej ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem. Przedstawiono jedynie klinicznie istotne punkty końcowe. Wyniki dla wszystkich punktów końcowych przedstawione są w AKL wnioskodawcy na str. 40-49. Dane pochodzą z publikacji dotyczących badań COMPLEMENT 1 oraz CLL11.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

**Komentarz analityków Agencji:** podczas interpretacji wyników porównania ocenianych technologii należy mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonego porównania (opisane w niniejszej AWA w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy* oraz 4.1.4. *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy*), m.in. w kontekście różnic w zakresie definicji niektórych punktów końcowych oraz odnośnie tego, kto tę ocenę przeprowadzał.

#### Czas przeżycia wolny od progresji

Punkt końcowy dotyczący czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oceniany był przez niezależny komitet (ang. *independent review committee*, IRC) oraz przez badacza. W badaniu COMPLEMENT 1 okres obserwacji wynosił 54 miesiące, natomiast w badaniu CLL11 39 lub 48 miesiące.

W wyniku porównania pośredniego ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OFA+CHL) w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHL), zaobserwowano istotnie statystycznie krótszy czas przeżycia wolny od progresji w grupie OFA+CHL, zarówno dla PFS ocenianego przez IRC, jak i przez badacza oraz dla obu okresów obserwacji z badania CLL11.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Mediana [95%CI]	MR (mediana w gr. kontrolnej/mediana w gr. eksperymentalnej)**	HR [95% CI]; p-wartość	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniany przez niezależny komitet (IRC) – okres obserwacji w badaniu CLL11: 39 miesięcy	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	22,4 [19,0; 25,2]	0,58	<b>0,57</b> <b>[0,45; 0,72]</b> <b>p&lt;0,001*</b>	
		CHL	226	13,1 [10,6; 13,8]			
	CLL11	CHL	118	11,2 [bd]	0,41	<b>0,19</b> <b>[0,14; 0,27]</b> <b>p&lt;0,001##</b>	
		OBI+CHL	238	27,2 [bd]			
	<b>Wyniki porównania pośredniego</b>						
	<b>HR [95%CI]; p-wartość</b>				<b>3,00 [2,00; 4,49]; p&lt;0,001</b>		
	<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego</b>						
	<b>Iloraz median, MR (mediana w gr. OBI+CHL/ mediana w gr. OFA+CHL)^</b>				<b>1,21</b>		
	<b>Iloraz median (MR)^^</b>				<b>1,42</b>		
	Czas przeżycia wolny od progresji PFS oceniany przez badacza – okres obserwacji w badaniu CLL11: 48 miesięcy	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	23,4 [21,0; 26,0]	0,63	<b>0,58</b> <b>[0,46; 0,73]§</b> <b>p&lt;0,001</b>
CHL			226	14,8 [13,6; 16,8]			
CLL11		CHL	118	11,1 [bd]	0,37	<b>0,18</b>	

		OBI+CHL	238	29,9 [bd]		[0,14; 0,24] p<0,0001	
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>							
HR [95%CI]; p-wartość			3,22 [2,28; 4,56]; p=0,001				
<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego</b>							
Iloraz median, MR (mediana w gr. OBI+CHL/ mediana w gr. OFA+CHL)^			1,28				
Iloraz median (MR)^			1,70				
<b>Czas przeżycia wolny od progresji PFS oceniany przez badacza – okres obserwacji w badaniu CLL11: 39 miesięcy</b>	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	23,4 [21,0; 26,0]	0,63	0,58 [0,46; 0,73] <sup>§</sup> p<0,001	
		CHL	226	14,8 [13,6; 16,8]			
	CLL11	CHL	118	11,1 [bd]	0,42	0,18 [0,13; 0,24] p<0,0001 <sup>#</sup>	
		OBI+CHL	238	26,7 [bd]			
	<b>Wyniki porównania pośredniego</b>						
	HR [95%CI]; p-wartość			3,22 [2,21; 4,69]; p<0,001			
	<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego</b>						
	Iloraz median, MR (mediana w gr. OBI+CHL/ mediana w gr. OFA+CHL)^			1,14			
Iloraz median (MR)^			1,5				

^ porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiustacji względem wspólnego komparatora; ^^ porównanie poprzez wspólny komparator; \* dane z publikacji *Hillmen 2015* wskazują na p-wartość równą <0,0001, natomiast dane z suplementu do tej publikacji wskazują na p-wartość <0,001; \*\* wartości oszacowane w AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; § wartość zakresu HR w AKL wnioskodawcy: [95%CI: 0,42; 0,65] – wynik nie wpływa na zmianę wnioskowania; # p-wartość w publikacji *Goede 2014* wynosi <0,001 – wartość nie wpływa na zmianę wnioskowania; ## p-wartość w suplementie do publikacji *Goede 2014* wynosi <0,001 – wartość nie wpływa na zmianę wnioskowania

### Całkowity czas przeżycia

W wyniku porównania pośredniego, dla punktu końcowego całkowity czas przeżycia (*ang. overall survival, OS*), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, OFA+CHL vs OBI+CHL (HR=1,94 [95%CI: 0,99; 3,77]; p=0,052). W badaniu COMPLEMENT 1 okres obserwacji wynosił 54 miesiące, natomiast w badaniu CLL11 48 miesiące.

W badaniu COMPLEMENT 1, porównując wyniki dla grupy OFA+CHL oraz grupy stosującej CHL w monoterapii, nie stwierdzono istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (HR=0,91 [0,57; 1,43]; p=0,666). Natomiast w badaniu CLL11 raportowano istotnie statystycznie dłuższy całkowity czas przeżycia w grupie stosującej OBI+CHL w porównaniu do grupy stosującej CHL w monoterapii (HR=0,47 [0,29; 0,76]; p=0,0014).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki dotyczące całkowitego czasu przeżycia

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	HR [95%CI]; p-wartość
<b>Całkowity czas przeżycia (OS)</b>	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	0,91 [0,57; 1,43]; p=0,666
		CHL	226	
	CLL11	CHL	118	0,47 [0,29; 0,76]; p=0,0014
		OBI+CHL	238	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>			
HR [95%CI]; p-wartość			1,94 [0,99; 3,77]; p=0,052	

### Odpowiedź na leczenie

Okres obserwacji w badaniu COMPLEMENT 1 wynosił 54 miesiące, natomiast w badaniu CLL11 39 miesięcy.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie mniejszy całkowity odsetek odpowiedzi (*ang. overall response rate, ORR*) OR=0,29 [95%CI: 0,15; 0,56]; p<0,001 i odsetek odpowiedzi częściowej

(ang. *partial response rate*, PRR) OR=0,38 [95%CI: 0,21; 0,71];  $p < 0,01$  w grupie przyjmującej OFA+CHL, w porównaniu do osób przyjmujących OBI+CHL. Pod względem odsetka odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response rate*, CRR) zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=0,18 [95%CI: 0,01; 3,85];  $p > 0,05$ ).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	182 (82%)	
		CHL	226	155 (69%)	
	CLL11	CHL	118	37* (31,4%)	
		OBI+CHL	238	184* (77,3%*)	
	<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
	OR [95%CI]; p-wartość			0,29 [0,15; 0,56]; $p < 0,001$	
	<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego<sup>^</sup></b>				
Iloraz odsetków ^^			0,94		
Odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR)	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	32 (14%)	
		CHL	226	3 (1%)	
	CLL11	CHL	118	0 (0,0%)	
		OBI+CHL	238	53* (22,3%)	
	<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
	OR [95%CI]; p-wartość			0,18 [0,01; 3,85]; $p > 0,05$	
	<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego<sup>^</sup></b>				
Iloraz odsetków ^^			1,59		
Odsetek odpowiedzi częściowej (PRR)	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	150 (68%)	
		CHL	226	152 (67%)	
	CLL11	CHL	118	37* (32%)	
		OBI+CHL	238	131* (55%)	
	<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
	OR [95%CI]; p-wartość			0,38 [0,21; 0,71]; $p < 0,01$	
	<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego<sup>^</sup></b>				
Iloraz odsetków ^^			0,80		

\* obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych; ^ porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; ^^ iloraz odsetków, tzn. odsetek w gr. OBI+CHL/odsetek w gr. OFA+CHL

### Czas do wdrożenia następnego leczenia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie krótszy czas do wdrożenia następnego leczenia po podaniu OFA+OBI, w porównaniu do OBI+CHL (HR=2,04 [95%CI: 1,28; 3,25];  $p = 0,026$ ).

Okres obserwacji w badaniu COMPLEMENT 1 wynosił 54 miesiące, natomiast w badaniu CLL11 mediana okresu obserwacji wynosiła 42 miesiące.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki dotyczące wprowadzenia następnego leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]; p-wartość
Czas do wdrożenia następnego leczenia (miesiące)	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	39,8 [34,7; 48,8] <sup>®</sup>	0,49 [0,36; 0,67]; $p < 0,0001$ <sup>#</sup>
		CHL	226	24,7 [22,6; 29,1] <sup>®</sup>	
	CLL11	CHL	118	15,1	0,24 [0,17; 0,34];



	OBI+CHL	238	51,1	p<0,0001
<b>Wyniki porównania pośredniego</b>				
<b>HR [95%CI]; p-wartość</b>		<b>2,04 [1,28; 3,25]; p=0,0026</b>		
<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego<sup>^</sup></b>				
<b>Iloraz median<sup>^^</sup></b>		<b>1,28</b>		

<sup>^</sup> porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; <sup>^^</sup> mediana w gr. OBI+CHL /mediana w gr. OFA+CHL; <sup>®</sup> zakres median uzupełniony przez analityków Agencji na podstawie suplementu do publikacji *Hillmen 2015*; <sup>#</sup> wartość z publikacji *Hillmen 2015*, w jej suplementie wskazano wartość =<0,001

## Zgony

W wyniku porównania pośredniego pomiędzy OFA+CHL, a OBI+CHL wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko zgonu w grupie przyjmującej OFA+CHL (HR=2,22 [95%CI: 1,06; 4,67]; p=0,0356).

Okres obserwacji w badaniu COMPLEMENT 1 wynosił 54 miesiące, natomiast w badaniu CLL11 39 miesięcy.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wyniki dotyczące zgonów**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR [95%CI]; p-wartość	
Zgon	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	34 (15%)	0,91 [0,57; 1,43]; p=0,666	
		CHL	226	40 (18%)		
	CLL11	CHL	118	24* (20%)	<b>0,41 [0,23; 0,74]; p=0,002</b>	
		OBI+CHL	238	21* (9%)		
	<b>Wyniki porównania pośredniego</b>					
	<b>HR [95%CI]; p-wartość</b>			<b>HR=2,22 [95%CI: 1,06; 4,67]; p=0,0356</b>		
<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego<sup>^</sup></b>						
<b>Iloraz odsetków<sup>^^</sup></b>			<b>0,6</b>			

\* obliczone w AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych, <sup>^</sup> porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; <sup>^^</sup> iloraz odsetków, tzn. odsetek w gr. OBI+CHL/odsetek w gr. OFA+CHL;

**Komentarz analityków Agencji:** W badaniu COMPLEMENT 1 znaleziono również informację, że przez cały okres badania 9 z 34 zgonów (26%) w gr. OFA+CHL oraz 17 z 40 zgonów (43%) w gr. CHL, było spowodowanych przewlekłą białaczką limfocytową.

## Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń

Przeprowadzone porównanie pośrednie pomiędzy OFA+CHL, a OBI+CHL, wykazało istotnie statystycznie krótsze przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń w grupie osób przyjmujących OFA+CHL (HR=2,74 [95%CI: 1,90; 3,93]; p<0,0001).

Okres obserwacji w badaniu COMPLEMENT 1 wynosił 54 miesiące, natomiast w badaniu CLL11 39 miesięcy.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]; p-wartość	
Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (miesiące)	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	21,9 [17,7; 23,8]	<b>0,52 [0,42; 0,65]; p&lt;0,001</b>	
		CHL	226	10,7 [8,9; 12,8]		
	CLL11	CHL	118	10,8	<b>0,19 [0,14; 0,25]; p&lt;0,0001</b>	
		OBI+CHL	238	26,1		
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					
	<b>HR [95%CI]; p-wartość</b>			<b>2,74 [1,90; 3,93]; p&lt;0,0001</b>		
<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego<sup>^</sup></b>						

	<b>Iloraz median^^</b>	<b>1,19</b>
--	------------------------	-------------

\* obliczone w AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^ porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; ^^ mediana w gr. OBI+CHL /mediana w gr. OFA+CHL

### Ujemna choroba resztkowa w szpiku kostnym

Ocena ujemnej choroby resztkowej w szpiku kostnym wykonywana była 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia. Okres obserwacji w badaniu COMPLEMENT 1 wynosił 54 miesiące (mediana 29,3 miesiąca), natomiast w badaniu CLL11 mediana okresu obserwacji wynosiła 14,5 miesiąca.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów z ujemną chorobą resztkową w szpiku kostnym (RR=0,82 (95%CI: 0,01; 46,15); p>0,05).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki dotyczące ujemnej choroby resztkowej w szpiku kostnym**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	
Ujemna choroba resztkowa w szpiku kostnym	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	212	4 (2 %)	
		CHL	208	0 (0%)	
	CLL11	CHL	30	0 (0%)	
		OBI+CHL	88	15 (17%)	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>				
	<b>RR [95%CI]; p-wartość</b>				0,82 [0,01; 46,15]; p>0,05
	<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego^</b>				
	<b>Iloraz odsetków^^</b>				8,5

^ porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; ^^ iloraz odsetków, tzn. odsetek w gr. OBI+CHL/odsetek w gr. OFA+CHL

### Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Okres obserwacji w badaniu COMPLEMENT 1 wynosił 54 miesiące, a w badaniu CLL11 mediana okresu obserwacji wynosiła 42 miesiące. Analiza punktu końcowego przeprowadzonego tylko w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. W badaniu COMPLEMENT 1 czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany był przez niezależny komitet.

Dla punktu końcowego dotyczącego czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie przeprowadzono porównania pośredniego analizowanych interwencji poprzez wspólny komparator, ze względu na brak podanych w analizowanych badaniach wartości średniej i SD.

Wynik naiwnego porównania pośredniego wskazuje na przewagę zastosowania OBI+CHL w porównaniu do OFA+CHL (mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie OFA+CHL wyniosła 22,1 miesiąca (zakres: 19,1; 14,6), natomiast w grupie OBI+CHL 25,3 miesiąca (zakres: 22,1; 32,9)).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Mediana (95%CI)	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	182	22,1 (19,1; 24,6)	
		CHL	154	13,2 (10,8; 16,4)	
	CLL11	CHL	41	5,1 (3,3; 6,7)	
		OBI+CHL	191	25,3 (22,1; 32,9)	
	<b>Wynik naiwnego porównania pośredniego^</b>				
	<b>Iloraz median^^</b>				1,14

^ porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; ^^ iloraz median, tzn. mediana w gr. OBI+CHL /mediana w gr. OFA+CHL

## Jakość życia

Wyniki porównania pośredniego, dowodzą, że podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany jakości życia, ocenianej w zakresie:

- ogólnego stanu zdrowia za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 (WMD = 0,26 ± 42,1 [95% CI: -82,25; 82,77]; p>0,05),
- zmęczenia ocenianego za pomocą kwestionariusza QLQ-CLL16 (WMD = 5,01 ± 50,52 [95% CI: -94,01; 104,03]; p>0,05).

Okres obserwacji wynosił około 4 miesiące (zmiana obserwowana w pierwszym dniu 4 cyklu względem wartości początkowych).

Kwestionariusz EORTC QLC-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) składa się z ocenianych domen, tj.: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, pamięć i koncentracja, funkcjonowanie społeczne, ból, zmęczenie, nudności i wymioty, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, duszność, kłopoty finansowe oraz ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia. Wynik dla każdej z domen wyrażany jest na skali od 0 do 100. Dla domen dotyczących funkcjonowania oraz ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia „0” oznacza stan najgorszy, natomiast „100” najlepszy i w tym przypadku wynik porównania pomiędzy technologiami jest bardziej korzystny dla ocenianej interwencji w przypadku wyniku dodatniego. Dla domen dotyczących objawów odwrotnie, im wyższy wynik, tym więcej objawów negatywnych z ocenianych domen i w tym przypadku wynik porównania pomiędzy technologiami jest bardziej korzystny dla ocenianej interwencji w przypadku wyniku ujemnego.

Kwestionariusz QLQ-CLL16 jest modułem uzupełniającym kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 dedykowanym przewlekłej białaczce szpikowej. Szesnaście pozycji ocenia domeny tj.: choroba i skutki leczenia, zmęczenie, infekcje, problemy społeczne oraz przyszłe zdrowie. Skala oceny domen oraz ich interpretacja jest tożsama z kwestionariuszem EORTC QLQ-C30.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki dotyczące jakości życia

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n	Średnia (SD)	
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia, względem wartości początkowych	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	159	6,08 (21,08)	
		CHL	226	139	1,92 (21,22)	
	CLL11	CHL	118	99	3,6 (21,46)	
		OBI+CHL	238	189	7,5 (20,42)	
	<b>Wyniki porównania pośredniego</b>					
	<b>WMD [95%CI]; p-wartość</b>					0,26 ± 42,1 [-82,25; 82,77]; p>0,05
	<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego<sup>^</sup></b>					
<b>Iloraz średnich<sup>^^</sup></b>					1,23	
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-CLL16 w zakresie zmęczenia, względem wartości początkowych	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	221	163	-4,60 (24,23)	
		CHL	226	145	-4,71 (27,48)	
	CLL11	CHL	118	86	-3,7 (24,58)	
		OBI+CHL	238	176	-8,6 (24,62)	
	<b>Wyniki porównania pośredniego</b>					
	<b>WMD [95%CI]; p-wartość</b>					5,01 ± 50,52 [-94,01; 104,03] p>0,05
	<b>Wyniki naiwnego porównania pośredniego<sup>^</sup></b>					
<b>Iloraz średnich<sup>^^</sup></b>					1,87	

<sup>^</sup> porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; <sup>^^</sup> średnia w gr. OBI+CHL/średnia w gr. OBA+CHL; n-liczba pacjentów, u których przeprowadzono ocenę jakości życia

Dane dotyczące wyników badań o niższej wiarygodności, *Offner 2013* oraz *GREEN*, zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 64-65 oraz str. 127-128.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej AWA przedstawiono analizę bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OFA+CHL) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHL). Wyniki dotyczące wszystkich punktów końcowych przedstawione są w AKL wnioskodawcy na str. 50-64. Dane pochodzą z publikacji dotyczących badań COMPLEMENT 1 oraz CLL11.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

##### Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Profil bezpieczeństwa oceniono pod względem występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 2% (COMPLEMENT 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej. Okres obserwacji w badaniu COMPLEMENT 1 wynosił 54 miesiące, a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy.

Przeprowadzone porównania pośredniego wykazało, że podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (RR=0,95 [95%CI: 0,85; 1,06]; p>0,05) oraz jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  (RR=0,80 [95%CI: 0,60; 1,06]; p>0,05).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wyniki naiwnego porównania pośredniego <sup>^</sup>	Wynik porównania pośredniego RR [95%CI]; p-wartość
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane</b>	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	204 (94%)	1,00	0,95 [0,85; 1,06] p>0,05
		CHL	227	197 (87%)		
	CLL11	CHL	116	96 (83%)		
		OBI+CHL	241	227 (94%)		
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math></b>	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	109 (50%)	1,46	0,80 [0,60; 1,06] p>0,05
		CHL	227	98 (43%)		
	CLL11	CHL	116	58 (50%)		
		OBI+CHL	241	175 (73%)		

<sup>^</sup> porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych między sobą, bez adiustacji względem wspólnego komparatora: iloraz odsetków, tzn. OBI+CHL/OFA+CHL

##### Zdarzenia niepożądane

W analizowanych badaniach wyszczególniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2% (COMPLEMENT 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej. Okres obserwacji w badaniu COMPLEMENT 1 wynosił 54 miesiące, a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy. W badaniu COMPLEMENT 1 zdarzenia niepożądane były raportowane przez badacza, w okresie czasu wynoszącym 60 dni od podania ostatniej dawki leku.

Podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z:

- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: trombocytopenii (RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,61]; p<0,01) oraz trombocytopenii stopnia  $\geq 3$  (RR= 0,18 [95%CI: 0,06; 0,59]; p<0,01), oraz
- nieistotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: neutropenii, neutropenii stopnia  $\geq 3$ , anemii, anemii stopnia  $\geq 3$  i infekcji stopnia  $\geq 3$ .

Stosowanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z podobnym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z wlewem, natomiast z około dwukrotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z wlewem  $\geq 3$  stopnia.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane, występujące u co najmniej 2% (COMPLEMENT 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wyniki naiwnego porównania pośredniego <sup>^</sup>	Wynik porównania pośredniego RR [95%CI]; p-wartość
Neutropenia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	59 (27%)	1,52	0,69 [0,40; 1,19]; p>0,05
		CHL	227	40 (18%)		
	CLL11	CHL	116	21 (18%)		
		OBI+CHL	241	98 (41%)		
Neutropenia stopnia ≥3	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	56 (26%)	1,35	0,81 [0,45; 1,49]; p>0,05
		CHL	227	32 (14%)		
	CLL11	CHL	116	18 (16%)		
		OBI+CHL	241	84 (35%)		
Trombocytopenia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	30 (14%)	1,07	<b>0,27 [0,12; 0,61]; p&lt;0,01</b>
		CHL	227	58 (26%)		
	CLL11	CHL	116	9 (8%)		
		OBI+CHL	241	37 (15%)		
Trombocytopenia stopnia ≥3	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	10 (5%)	2,2	<b>0,18 [0,06; 0,59]; p&lt;0,01</b>
		CHL	227	22 (10%)		
	CLL11	CHL	116	5 (4%)		
		OBI+CHL	241	27 (11%)		
Anemia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	19 (9%)	1,33	0,55 [0,24; 1,27]; p>0,05
		CHL	227	30 (13%)		
	CLL11	CHL	116	12 (10%)		
		OBI+CHL	241	30 (12%)		
Anemia stopnia ≥3	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	10 (5%)	1,00	0,82 [0,22; 3,08]; p>0,05
		CHL	227	12 (5%)		
	CLL11	CHL	116	5 (4%)		
		OBI+CHL	241	11 (5%)		
Infekcje stopnia ≥3	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	20 (9%)	1,22	0,95 [0,43; 2,11]; p>0,05
		CHL	227	27 (12%)		
	CLL11	CHL	116	16 (14%)		
		OBI+CHL	241	27 (11%)		
Reakcje związane z wlewem	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	146 (67%)	1,03	-
		CHL	227	-		
	CLL11	CHL	116	-		
		OBI+CHL	241	166 (69%)		
Reakcje związane z wlewem stopnia ≥3	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	22 (10%)	2,1	-
		CHL	227	-		
	CLL11	CHL	116	-		
		OBI+CHL	241	51 (21%)		

<sup>^</sup> porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych między sobą bez adiustacji względem wspólnego komparatora: iloraz odsetków, tzn. OBI+CHL/OFA+CHL

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu COMPLEMENT 1 mediana okresu obserwacji wynosiła 29,3 miesiąca, a w badaniu CLL11 wynosiła 42 miesiące. W tabeli zamieszczono wyniki punktów końcowych, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów z którejkolwiek z grup. Pełne wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawione są w AKL wnioskodawcy na str. 52-60.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z:

- istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia sepsy (RR=45,44 [95%CI: 1,10; 1870,22]; p=0,044),
- nieistotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, neutropenia z gorączką, gorączka i zapalenie płuc, oraz
- nieistotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: neutropenia, anemia, reakcje związane z wlewem i rak podstawnkomórkowy.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wybrane ciężkie zdarzenia niepożądane (które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wyniki naiwnego porównania pośredniego <sup>^</sup>	Wynik porównania pośredniego RR [95%CI]; p-wartość
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	84 (38,71%)	1,13	1,10 [0,76; 1,60]; p>0,05
		CHL	227	71 (31,28%)		
	CLL11	CHL	116	45 (38,79%)		
		OBI+CHL	241	105 (43,57%)		
<b>Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane</b>						
Neutropenia z gorączką	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	4 (1,84%)	0,45	4,35 [0,54; 34,86]; p>0,05
		CHL	227	5 (2,20%)		
	CLL11	CHL	116	5 (4,31%)		
		OBI+CHL	241	2 (0,83%)		
Neutropenia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	6 (2,76%)	0,45	0,46 [0,02; 11,48] p>0,05 ^^
		CHL	227	4 (1,76%)		
	CLL11	CHL	116	0 (0,00%)		
		OBI+CHL	241	3 (1,24%)		
Anemia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	4 (1,84%)	0,67	0,25 [0,01; 6,24]; p>0,05
		CHL	227	5 (2,20%)		
	CLL11	CHL	116	0 (0,00%)		
		OBI+CHL	241	3 (1,24%)		
Gorączka	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	8 (3,69%)	0,11	2,88 [0,08; 99,86]; p>0,05
		CHL	227	2 (0,88%)		
	CLL11	CHL	116	0 (0,00%)		
		OBI+CHL	241	1 (0,41%)		
Zapalenie płuc	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	13 (5,99%)	0,69	1,03 [0,26; 4,09]; p>0,05
		CHL	227	11 (4,85%)		
	CLL11	CHL	116	4 (3,45%)		
		OBI+CHL	241	10 (4,15%)		
Sepsa	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	3 (1,38%)	0	<b>45,44 [1,10; 1870,22]; p=0,044</b>
		CHL	227	1 (0,44%)		
	CLL11	CHL	116	3 (2,59%)		
		OBI+CHL	241	0 (0,00%)		
Reakcje związane z wlewem	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	1 (0,46%)	24,35	0,12 [0,00; 8,20]; p>0,05
		CHL	227	0 (0,00%)		
	CLL11	CHL	116	0 (0,0%)		
		OBI+CHL	241	27 (11,20%)		
Rak podstawnkomórkowy	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	0 (0,0%)	-	0,07 [0,00; 4,86]; p>0,05
		CHL	227	1 (0,44%)		
	CLL11	CHL	116	0 (0,0%)		
		OBI+CHL	241	5 (2,07%)		

<sup>^</sup> porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych między sobą bez adiustacji względem wspólnego komparatora: iloraz odsetków, tzn. OBI+CHL/OFA+CHL; ^^ w AKL wnioskodawcy podano wartość dla porównania pośredniego RR=0,25 [95%CI: 0,01; 6,24]; p>0,05 – zamiana na wartość obliczoną przez analityków Agencji nie wpływa na zmianę wnioskowania;

**Komentarz analityków Agencji:** w AKL wnioskodawcy w tabeli dotyczącej ciężkich zdarzeń niepożądanych zamieszczono informację o zgonach. Wg danych zawartych w AKL wnioskodawcy było to po jednym zgonie w grupie stosującej OFA+CHL, jak i OBI+CHL, natomiast żadnego zgonu wśród osób przyjmujących CHL w monoterapii w obydwu badaniach. Analitycy Agencji zidentyfikowali natomiast w badaniu COMPLEMENT 1 informację, że podczas leczenia oraz do 60 dni od jego zakończenia, w gr. OFA+CHL wystąpiło 8 zgonów (3%) oraz w gr. CHL 7 zgonów (3%). Przyczynami zgonów były: w gr. OFA+CHL – zapalenie płuc (n=1), sepsa (n=1), sepsa neutropeniczna (n=1), niewydolność układu oddechowego (n=1), niewydolność układu oddechowego i nadciśnienie (n=1), niewydolność serca (n=1), krwiał podtwardówkowy (n=1) i progresja choroby (n=1) oraz w gr. CHL – zapalenie płuc (n=3), sepsa spowodowana pneumokokami (n=1), niewydolność serca (n=2) oraz sepsa (n=1). Łącznie 10 zgonów (po 5 w każdej z grup) wystąpiło podczas leczenia, a 5 z nich było powiązanych ze stosowanym leczeniem (3 zgony w gr. OFA+CHL i 2 zgony w gr. CHL). W badaniu CLL11 odnaleziono m.in. informację wskazaną przez wnioskodawcę, jednak nie zostało sprecyzowane dla jakiego okresu obserwacji zostały one przedstawione. Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego.

Dane dla zgonów dla całego okresu obserwacji zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w części dotyczącej skuteczności i pokrywają się z danymi zidentyfikowanymi przez analityków Agencji.

### Nieciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu COMPLEMENT 1 mediana okresu obserwacji wynosiła 29,3 miesiąca, a w badaniu CLL11 wynosiła 42 miesiące. W tabeli zamieszczono wyniki punktów końcowych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z którejkolwiek z grup. Pełne wyniki dotyczące nieciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawione są w AKL wnioskodawcy na str. 60-63.

Podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z:

- istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych tj.: wymioty (RR= 2,43 [95%CI: 1,00; 5,91]; p<0,05) i duszności (RR= 8,35 [95%CI: 2,26; 30,85]; p<0,05),
- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,81 [95%CI: 0,68; 0,96]; p=0,018) i trombocytopenii (RR=0,28 [95%CI: 0,12; 0,62]; p=0,002),
- nieistotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: nudności, zmęczenie, gorączka, biegunka, zaparcia i kaszel, oraz
- nieistotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: anemia i reakcje związane z wlewem.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wybrane nieciężkie zdarzenia niepożądane (które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wyniki naiwnego porównania pośredniego <sup>^</sup>	Wynik porównania pośredniego RR [95%CI]; p-wartość
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	182 (83,87%)	1,01	<b>0,81 [0,68; 0,96]; p=0,018</b>
		CHL	227	176 (77,53%)		
	CLL11	CHL	116	74 (63,79%)		
		OBI+CHL	241	205 (85,06%)		
<b>Poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane</b>						
Neutropenia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	56 (25,81%)	1,58	0,70 [0,40; 1,23]; p>0,05
		CHL	227	37 (16,30%)		
	CLL11	CHL	116	21 (18,10%)		
		OBI+CHL	241	98 (40,66%)		
Trombocytopenia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	29 (13,36%)	1,12	<b>0,28 [0,12; 0,62]; p=0,002</b>
		CHL	227	57 (25,11%)		
	CLL11	CHL	116	9 (7,76%)		
		OBI+CHL	241	36 (14,94%)		
Anemia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	16 (7,37%)	1,52	0,57 [0,24; 1,37]; p>0,05
		CHL	227	27 (11,89%)		
	CLL11	CHL	116	12 (10,34%)		
		OBI+CHL	241	27 (11,20%)		

Reakcje związane z wlewem	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	19 (8,76%)	6,92	0,29 [0,01; 14,77]; p>0,05
		CHL	227	0 (0,00%)		
	CLL11	CHL	116	0 (0,00%)		
		OBI+CHL	241	146 (60,58%)		
Nudności	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	45 (20,74%)	0,64	1,55 [0,88; 2,74] p>0,05
		CHL	227	57 (25,11%)		
	CLL11	CHL	116	29 (25,00%)		
		OBI+CHL	241	32 (13,28%)		
Biegunka	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	39 (17,97%)	0,53	1,50 [0,69; 3,24]; p>0,05
		CHL	227	32 (14,10%)		
	CLL11	CHL	116	13 (11,21%)		
		OBI+CHL	241	23 (9,54%)		
Wymioty	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	26 (11,98%)	0,45	<b>2,43 [1,00; 5,91]; p&lt;0,05</b>
		CHL	227	25 (11,01%)		
	CLL11	CHL	116	14 (12,07%)		
		OBI+CHL	241	13 (5,39%)		
Zaparcia	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	10 (4,61%)	1,53	1,18 [0,41; 3,44]; p>0,05
		CHL	227	13 (5,73%)		
	CLL11	CHL	116	12 (10,34%)		
		OBI+CHL	241	17 (7,05%)		
Zmęczenie	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	34 (15,67%)	0,42 <sup>a</sup>	1,39 [0,61; 3,17]; p>0,05 <sup>¥</sup>
		CHL	227	40 (17,62%)		
	CLL11	CHL	116	12(10,34%)@		
		OBI+CHL	241	16 (6,64%) @		
Gorączka	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	38 (17,51%)	0,59 <sup>a</sup>	1,32 [0,53; 3,31]; p>0,05 <sup>¥</sup>
		CHL	227	20 (8,81%)		
	CLL11	CHL	116	8 (6,90%)@		
		OBI+CHL	241	25 (10,37%)@		
Kaszel	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	35 (16,13%)	0,59	1,02 [0,41; 2,52]; p>0,05
		CHL	227	26 (11,45%)		
	CLL11	CHL	116	8 (6,90%)		
		OBI+CHL	241	23 (9,54%)		
Duszności	COMPLEMENT 1	OFA+CHL	217	24 (11,06%)	0,19	<b>8,35 [2,26; 30,85]; p&lt;0,01</b>
		CHL	227	10 (4,41%)		
	CLL11	CHL	116	8 (6,90%)		
		OBI+CHL	241	5 (2,07%)		

<sup>^</sup> porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora: iloraz odsetków – OBI+CHL/OFA+CHL; @ dane zaczerpnięte z *ClinicalTrial\_CLL* - w AKL wnioskodawcy znajdują się natomiast wartości, tj. zmęczenie: gr. CHL 8 (6,90%), gr. OBI+CHL 25 (10,37%) oraz gorączka: gr. CHL 12 (10,34%), gr. OBI+CHL 16 (6,64%); <sup>a</sup> obliczenia własne analityków Agencji – w AKL wnioskodawcy wynik z naiwnego porównania pośredniego dla zmęczenia to 0,66, a dla gorączki 0,38 – zmiana wartości nie wpływa na wnioskowanie dla tych punktów końcowych; <sup>¥</sup> obliczenia własne analityków Agencji - według AKL wnioskodawcy wynik dla porównania pośredniego: zmęczenie RR=0,59 [0,25; 1,41]; p>0,05, dla gorączki RR= 3,10 [1,29; 7,45]; p<0,05. Wnioskowanie uległo zmianie: ryzyko wystąpienia nieciężkiego zdarzenia niepożądanego jakim jest zmęczenie jest nieistotnie statystycznie większe w gr. OFA+CHL vs w gr. OBI+CHL (w AKL wnioskodawcy wskazano, że jest nieistotnie statystycznie mniejsze), natomiast ryzyko wystąpienia nieciężkiego zdarzenia niepożądanego jakim jest gorączka jest nieistotnie statystycznie większe w gr. OFA+CHL vs w gr. OBI+CHL (w AKL wnioskodawcy wskazano, że ryzyko to jest istotnie statystycznie)



#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Arzerra (ofatumumab) (ChPL Arzerra), działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ) są:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenie dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: neutropenia i niedokrwistość,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: nudności,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka, oraz
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: gorączka.

Wśród specjalnych ostrzeżeń w ChPL Arzerra zamieszczono m.in. informacje tj.:

- podczas dożylnego stosowania OFA odnotowano występowanie reakcji związanych z infuzją (reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, incydenty sercowe, dreszcze, kaszel, zespół uwalniania cytokin, biegunka, duszność, zmęczenie, zaczerwienienie, nadciśnienie, niedociśnienie, nudności, ból, obrzęk płuc, świąd, gorączka, wysypka i pokrzywka,). Mogą one prowadzić do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia. Zastosowanie premedykacji pozwala złagodzić reakcje związane z infuzją, ale nie eliminuje możliwości i wystąpienia (nie mniej jednak ciężkie reakcje związane ze stosowaniem OFA zgłaszano pomimo zastosowania premedykacji). W rzadkich przypadkach reakcje te mogą prowadzić do śmierci,
- u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową podczas stosowania OFA może wystąpić zespół rozpadu guza,
- u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych środkami cytotoksycznymi, w tym OFA, zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii i zgonów,
- należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane ze szczepieniem pacjentów podczas leczenia OFA,
- może wystąpić zakażenie i reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), w niektórych przypadkach prowadzące do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Podczas leczenia produktem Arzerra oraz przez 6-12 miesięcy po podaniu ostatniej infuzji należy obserwować pacjentów ze stwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV w celu wykrycia objawów klinicznych i zmian w wynikach laboratoryjnych wskazujących na reaktywację zakażenia HBV,
- należy ściśle monitorować pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie (należy przerwać leczenie produktem Arzerra u pacjentów, u których wystąpią ciężkie lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca). Zaleca się, aby przed i w trakcie stosowania OFA badać u pacjenta stężenie elektrolitów, tj. potas i magnez,
- u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, w tym OFA zgłaszano przypadki niedrożności jelit,
- podczas leczenia OFA obserwowano cytopenię, w tym przedłużoną i opóźnioną neutropenię,
- w przypadku pacjentów będących na diecie niskosodowej należy pamiętać o tym, że produkt zawiera sól.

Dnia 01.06.2017 r. oraz 12.06.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono innych niż wnioskodawca dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ofatumumabu (AKL wnioskodawcy, str. 72-74).

### 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Arzerra (ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem) w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ofatumumabu względem wybranego komparatora - obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, stąd w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie analizowanych opcji terapeutycznych, ofatumumabu lub obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem. Nie odnaleziono również badań porównujących stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (opcja ofatumumab+bendamustyna jest możliwa do zastosowania zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10 C 91.1)”).

Do AKL wnioskodawcy włączone zostały 2 randomizowane badania kliniczne COMPLEMENT 1 (OFA+CHL vs CHL) oraz CLL11 (OBI+CHL vs CHL) oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowanych technologii w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych (w jednym badaniu określono, że są to osoby niekwalifikujące się do terapii opartej na fludarabinie przez wzgląd na choroby współistniejące). W zakresie możliwości leczenia fludarabiną, kryteria włączenia przeglądu systematycznego wnioskodawcy są zgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Arzerra (pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujący się do leczenia fludarabiną), jednakże są zawężone względem treści ocenianego programu lekowego, w którym zawarto informację że zakwalifikowani mogą być pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

W badaniach COMPLEMENT 1 i CLL11 zidentyfikowano różnice w protokołach badań dotyczące, m.in.: inaczej zdefiniowanych kryteriów włączenia, różnych dawek chlorambucylu, krótszy okres obserwacji w badaniu CLL11, różna liczba pacjentów włączonych do grup kontrolnych.

W wyniku porównania pośredniego skuteczności ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OFA+CHL) w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHL), zaobserwowano m.in.: istotnie statystycznie krótszy czas przeżycia wolny od progresji w grupie OFA+CHL, zarówno dla PFS ocenianego przez IRC, jak i przez badacza oraz dla obu okresów obserwacji z badania CLL11 (39 i 48 miesięcy), istotnie statystycznie mniejszy całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, istotnie statystycznie mniejszy odsetek odpowiedzi częściowej, istotnie statystycznie krótszy czas do wdrożenia następnej terapii, istotnie statystycznie więcej zgonów, istotnie statystycznie krótsze przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń oraz nieistotnie statystycznie krótsze przeżycie całkowite oraz nieistotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo osiągnięcia ujemnej choroby resztkowej w szpiku kostnym.

Wyniki skuteczności dla naiwnego porównania pośredniego wskazują na gorsze rezultaty zastosowania OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL dla punktów końcowych tj.: czas przeżycia wolny od progresji choroby, odsetek odpowiedzi całkowitej na leczenie, czas do wdrożenia następnej terapii, zgony, przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń, ujemna choroba resztkowa w szpiku kostnym, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz jakość życia mierzona zarówno kwestionariuszem QLQ-C30, jak i QLQ-CLL16. Zastosowanie OFA+CHL, osiąga lepsze wyniki w naiwnym porównaniu pośrednim niż OBI+CHL jedynie dla: całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie oraz odsetka odpowiedzi częściowej.

Odnośnie bezpieczeństwa, w porównaniu pośrednim OFA+CHL do OBI+CHL, wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko nieciężkich zdarzeń niepożądanych, nieistotnie statystycznie mniejsze ryzyko jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia co najmniej 3. oraz nieistotnie statystycznie większe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie OFA+CHL. Naiwne porównanie pośrednie wskazuje na lepsze lub takie same wyniki uzyskane przez OFA+CHL w wyżej wymienionych punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski dotyczące porównania ofatumumabu z obinutuzumabem płynące z dwóch opublikowanych przeglądów systematycznych (*Ladyzynski 2015*, *Stadler 2015*) są zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy.

## 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

Według autorów analizy wnioskodawcy „Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Arzerra (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania ocenianej technologii na listę Leków refundowanych stosowanych w programach lekowych - stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego *Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)*.

##### Technika analityczna

- analiza konsekwencji kosztów.

W ramach niektórych scenariuszy analizy wrażliwości zastosowano analizę kosztów-efektywności (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA) oraz analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*, CMA).

##### Porównywane interwencje

- ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem (schemat A-C1b),
- obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (schemat G-C1b).

##### Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- perspektywa wspólna, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy.

Według wnioskodawcy, nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego istotnego z perspektywy świadczeniobiorcy, w związku z czym wyniki dla obu perspektyw w analizie ekonomicznej wnioskodawcy są tożsame.

##### Horyzont czasowy

- dożywotni horyzont czasowy (25 lat).

##### Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu skonstruowanego w programie *MS Excel 2016*. Model centralny wnioskodawcy zaadaptowano do warunków polskich, adaptacja obejmowała: przystosowanie modelu do wymagań stawianych w Polsce, uwzględnienie polskich danych kosztowych, uwzględnienie polskich tablic trwania życia, sprawdzenie aktualności danych wejściowych, graficzne przystosowanie modelu i jego optymalizacja oraz modyfikację zakresu porównania – zamianę komparatora: w miejsce monoterapii chlorambucylem zastosowano schemat G-C1b.

Według modelu wnioskodawcy, pacjenci mogą znaleźć się w trzech stanach zdrowia:

- **PSF I linia:** stan skupiający pacjentów leczonych lub po zakończeniu leczenia I linii, w okresie przed progresją choroby;
- **progresja choroby:** stan skupiający pacjentów po progresji choroby;
- **zgon.**

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dane odnoszące się do skuteczności klinicznej ofatumumabu zaczerpnięto z badania rejestracyjnego COMPLEMENT 1. Uwzględnione dawki leków są zgodne z zapisami ChPL Arzerra oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego. Dane odnoszące się do skuteczności klinicznej komparatora (obinutuzumab, schemat G-C1b) zostały zaczerpnięte z badania CLL11. Natomiast przeżycie dla terapii chlorambucylem w schemacie G-C1b, ze względu na brak danych, przyjęto takie samo, jak przeżycie dla obinutuzumabu. Uwzględniono dane dotyczące najdłuższych okresów obserwacji spośród raportowanych w ww. badaniach.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące efekty zdrowotne i dotyczące ich parametry: przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, najlepsza odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów poddawanych kolejnym liniom leczenia, skuteczność i charakter kolejnych linii leczenia, wskaźnik występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego występujących u co najmniej 2% (w odniesieniu do ofatumumabu) lub 3% (w odniesieniu do obinutuzumabu). W analizie podstawowej uwzględniono przeżycie dla terapii ofatumumabem oraz przeżycie dla terapii chlorambucylem, progresję choroby i zgon związane z naturalnym przebiegiem choroby, jakość życia chorych.

#### Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt stosowania wnioskowanej technologii (ofatumumab) oraz komparatora (obinutuzumab) w I linii leczenia;
- koszt pozostałych substancji czynnych uwzględnionych w leczeniu CLL;
- koszt realizacji wnioskowanego programu lekowego (koszty diagnostyki i pobytów pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu lekowego);
- koszt opieki po zakończeniu I linii leczenia, przed progresją;
- koszt opieki po progresji i koszt kolejnych linii leczenia;
- koszt leczenia działań niepożądanych.

#### Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie systematyczne wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia, dokonano przeszukania medycznych baz danych: *Cochrane Library*, Embase (dostęp przez embase.com), Medline (via PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEAR)*, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej oraz zasoby superbazy *DIMDI*, a także strony internetowe AOTMiT i zagranicznych agencji HTA.

Ostatecznie w analizie wnioskodawcy wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji zaczerpnięto z badania COMPLEMENT 1 oraz publikacji: *Herring 2016*, *Tolley 2013*, *Beusterien 2010*, *Knauf 2009*, *Ferguson 2008* i *Kosmas 2015*.

Wagi użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej w modelu wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.10. w tabeli 34. AE wnioskodawcy (str. 74-77).

#### Prawdopodobieństwo zgonu

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono dane odnoszące się do śmiertelności z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej oraz z pozostałych powodów. Dane odnoszące się do ryzyka zgonu z powodu

CLL zaczerpnięto z publikacji opisujących badania COMPLEMENT 1 oraz CLL11, natomiast dane odnoszące się do śmiertelności z pozostałych powodów zaimplementowano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS, Tablice trwania życia w 2015 r.).

W analizie podstawowej AE wnioskodawcy dla wnioskowanej interwencji oraz dla komparatora uwzględniono modele wykładnicze przeżycia sparametryzowane na podstawie 2-letniego przeżycia całkowitego szczytanego z krzywych Kaplan-Meier badań COMPLEMENT 1 i CLL11.

### Dyskontowanie

W ramach analizy podstawowej AE wnioskodawcy przeprowadzono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej wynoszącej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej wynoszącej 5%.

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 0% dla efektów zdrowotnych oraz 0% dla kosztów.

Założono brak dyskontowania w pierwszym roku refundacji.

Wybrane parametry modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Źródło
Cena zbytu netto Arzerra 1000 mg		wniosek refundacyjny
Cena zbytu netto Arzerra 3 x 100 mg		wniosek refundacyjny
Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji	Tabela 4. AE wnioskodawcy, str. 17	COMPLEMENT 1
Dawkowanie	Tabela 34. AE wnioskodawcy, str. 74-75	COMPLEMENT 1, CLL11
Efekt kliniczny	Tabela 34. AE wnioskodawcy, str. 74-75	COMPLEMENT 1, CLL11
Wartości użyteczności	Tabela 34. AE wnioskodawcy, str. 76	COMPLEMENT 1, <i>Herring 2016</i> , <i>Tolley 2013</i> , <i>Beusterien 2010</i> , założenia
Dane kosztowe	Tabela 34. AE wnioskodawcy, str. 76-77	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL, COMPLEMENT 1, CLL11, AWA Gazyvaro, Zarządzenia Prezesa NFZ, założenia
Dwuletnie przeżycie całkowite	A-C1b: 87,9%; G-C1b: 92,0%	COMPLEMENT 1, CLL11
Ryzyko zgonu w populacji polskiej	Tabela 12. AE wnioskodawcy, str. 38-39	GUS, Tablice trwania życia w 2015 r.
Perspektywa	płatnika publicznego; wspólna	założenie
Stopa dyskontowa	efekty 3,5%, koszty 5%	Wytuczne AOTMiT
Horyzont analizy i długość cyklu	326 cykli 4-tygodniowych (25 lat)	założenie

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie dożywotnim, w wariancie bez RSS (z RSS)**

Parametr	A-C1b	G-C1b
<b>Efekty</b>		
Lata życia, LY	7,240	7,252
Lata życia wolne od progresji	2,194	2,082
Lata życia po progresji	5,046	5,170
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	5,015	5,007
<b>Koszty</b>		
Koszt stosowania interwencji/komparatora [zł]	81 439,26 ( )	124 977,76

Parametr	A-C1b	G-C1b
Koszt stosowania chlorambucylu w I linii leczenia [zł]	4 229,56	2 051,93
Koszt realizacji programu lekowego w I linii leczenia [zł]	4 954,42	5 117,93
Koszt opieki po zakończeniu I linii, przed progresją [zł]	8 855,34	8 719,25
Koszt opieki po progresji i koszt kolejnych linii leczenia [zł]	103 377,62	105 843,16
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	1 506,52	1 986,85
Koszt całkowity z perspektywy płatnika publicznego [zł]	204 362,73 ( )	248 696,87
Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności, CER [zł/QALY]	40 752 ( )	49 671

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (A-C1b) w miejsce obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (G-C1b) jest tańsze i skuteczniejsze. Oszacowane wartości QALY wyniosły 5,015 dla A-C1b oraz 5,007 dla G-C1b. Oszacowane wartości CER dla porównywanych interwencji wyniosły dla A-C1b: 40,8 tys. zł/QALY (z RSS: ) oraz dla G-C1b: 49,7 tys. zł/QALY.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji, w rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami § 5. ust. 6. pkt 3. Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Przeprowadzono kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której CER wnioskowanej technologii nie jest wyższy od CER komparatora:

- Arzerra 1000 mg, kod EAN 5909990842124: 16 738,39 zł (z RSS: );
- Arzerra 3 x 100 mg, kod EAN 5909990764402: 5 021,52 zł (z RSS: ).

Przedstawione przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto są wyższe od cen wnioskowanych (zarówno w wariancie bez RSS i z RSS).

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono 80 scenariuszy. Testowano zakresy zmienności parametrów niepewnych na poziomie zakresu (minimum i maksimum) lub 95% CI oraz testowano alternatywne wartości parametrów, dla których brak jest danych literaturowych (dla których zakres oparto o założenia własne wnioskodawcy).

Testowano wpływ następujących parametrów na wyniki analizy:

- niepewność strukturalną modelu (dziewięć wariantów podzielonych na trzy grupy: nieadjustowane względem wspólnego komparatora zestawienie efektów zdrowotnych i kosztów porównywanych interwencji, adjustowane względem wspólnego komparatora zestawienie efektów zdrowotnych i kosztów porównywanych interwencji, zestawienie kosztów przy założeniu takich samych efektów klinicznych porównywanych interwencji),
- horyzont czasowy,
- stopy dyskontowe,
- cechy charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji (średni wiek, odsetek kobiet, masa ciała i powierzchnia ciała, liczba chorób współistniejących),
- odmienny wariant oceny przeżycia na terapii G-C1b,
- estymowana dolna granica dawki komparatora,

- wariant oceny progresji i odpowiedzi na leczenie,
- alternatywne wartości dla efektów klinicznych,
- alternatywne wartości wskaźników występowania działań niepożądanych,
- prawdopodobieństwo inicjacji kolejnej linii leczenia oraz brak kolejnej linii leczenia,
- alternatywne wartości użyteczności, pochodzące z pozostałych źródeł,
- pominięcie ryzyka zgonu z populacji ogólnej,
- koszt jednostkowy leków refundowanych,
- pominięcie kosztu: najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), opieki po zakończeniu leczenia, przed progresją oraz leczenia działań niepożądanych,
- rozliczenie hospitalizacji w ramach Katalogu świadczeń podstawowych w chemioterapii.

Szczegółowy wykaz parametrów znajduje się w tabeli 33. na str. 70-71 AE wnioskodawcy.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy dla większości wariantów są zbieżne z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy. Jednakże ze względu na zidentyfikowany przez analityków Agencji błąd w formule użytej w modelu elektronicznym wnioskodawcy w zakładce „Model AE” dla oszacowania parametru „OS ze zgonem z innych powodów” w ramieniu komparatora G-Clb, zmianie uległo wnioskowanie z analizy ekonomicznej. W związku z powyższym, w niniejszej AWA nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości wnioskodawcy, gdyż stały się one nieaktualne. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 4.2.1. AE wnioskodawcy, str. 79-94.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano zakresy zmienności następujących parametrów: QALY, kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER), różnicy w medianach przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii. Szczegóły zamieszczono w rozdz. 4.2.2. AE wnioskodawcy.

Wyniki probabilistycznej analizy wnioskodawcy wykazały, iż stosowanie wnioskowanej technologii charakteryzowało się niższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-efektywności od bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności komparatora z prawdopodobieństwem wynoszącym 100% (zarówno w wariancie bez RSS i z RSS).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. 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/?	Określona populacja jest szersza niż wnioskowana. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, wnioskowana populacja obejmuje pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, natomiast w analizie ekonomicznej wnioskodawcy populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, do którego włączani są pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym ofatumumab stosowany jest w połączeniu z chlorambucylem lub bendamustyną. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono schematu podawania ofatumumabu z bendamustyną. Wnioskodawca wskazał na fakt, iż dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej są ograniczone do odpowiedzi na leczenie (brak informacji dot. przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego). Według wnioskodawcy nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego modelowania dla ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną. Przeprowadzono walidację wewnętrzną, w której wykazano, iż stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną wiąże się z niższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-efektywności niż stosowanie komparatora.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z wybranym komparatorem oraz istotne ograniczenia porównania pośredniego przeprowadzonego z wykorzystaniem wyników badań COMPLEMENT 1 i CLL11, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę kosztów konsekwencji, przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przedstawiono wartości współczynników CER dla wnioskowanej technologii i komparatora. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów oraz analizę kosztów efektywności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego. Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna (tj. płatnika publicznego i pacjenta) nie została uwzględniona.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej oszacowano, że terapia ofatumumabem przynosi większe efekty zdrowotne niż terapia obinutuzumabem, przy czym wniosek ten nie jest spójny w wynikami analizy klinicznej. Patrz rozdział 4.3. <i>Komentarz Agencji</i> niniejszego opracowania.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (25 lat).
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w analizie podstawowej stopa dyskontowa wynosi 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w analizie wrażliwości stopa dyskontowa dla kosztów i dla wyników zdrowotnych wynosi 0%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W wykonanym przez wnioskodawcę przeglądzie analiz ekonomicznych, wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych: *Cochrane Library*, *Medline* (dostęp przez *PubMed*), *Embase* (dostęp przez *embase.com*), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *NIHR Health Technology Assessment*



programme, ISPOR Scientific Presentation Database, The Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEAR), Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL), baza raportów HTA przy DIMDI oraz portale internetowe zagranicznych agencji HTA. Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano dzień 30 stycznia 2017 r. Odnaleziono 11 publikacji: 4 publikacje pełnotekstowe (*Becker 2016, Blommestein 2016, Herring 2016, Soini 2016*), 4 streszczenia raportów HTA (*NICE 2015, pCODR 2015, SMC 2015, PBAC 2014*) oraz 3 abstrakty konferencyjne (*Lachaine 2016, Pearson 2015, Reyes 2014*). Opis analiz ekonomicznych znajduje się na str. 105-108, rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikujące w dniach 10-11 maja 2017 r., w bazach Medline via PubMed oraz Embase via Ovid. Nie odnaleziono innych niż wnioskodawca analiz ekonomicznych odpowiadających ocenianemu problemowi decyzyjnemu.

#### Technika analityczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego ofatumumabu z obinutuzumabem oraz ograniczenia wynikające z zastosowania porównania pośredniego, zastosowano zestawienie kosztów i konsekwencji. Konsekwencje zdrowotne wyrażono w postaci LY, LY wolnych od progresji, LY po progresji oraz QALY, natomiast koszty przedstawiono w podziale na poszczególne kategorie (koszt stosowania wnioskowanej technologii i komparatora; koszt chlorambucylu w I linii leczenia; koszt realizacji wnioskowanego programu lekowego; koszt opieki po zakończeniu I linii leczenia, przed progresją; koszt opieki po progresji i koszt kolejnych linii leczenia; koszt leczenia działań niepożądanych). Zestawiono również koszty całkowite z perspektywy płatnika publicznego, bezwzględne współczynniki kosztów efektywności (CER) dla wnioskowanej technologii i komparatora, oraz cenę progową dla zrównania CER-ów dla leku Arzerra 1000 mg i dla leku Arzerra 3x100 mg.

We wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych, dla porównania ofatumumabu z obinutuzumabem zastosowano analizę kosztów efektywności. W 2 z 4 analiz porównujących schemat A-C1b z G-C1b autorzy wskazywali brak proporcjonalności hazardów jako ograniczenie przeprowadzonej analizy kosztów efektywności.

#### Struktura modelu

Analiza ekonomiczna została wykonana w oparciu o model zagraniczny dostosowany do warunków polskich. Zastosowano model Markowa, co jest zgodne z podejściem zastosowanym w odnalezionych analizach ekonomicznych.

#### Komparator

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy, jako komparator uwzględniono obinutuzumab stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem (schemat G-C1b). Wybór komparatora należy uznać na zasadny.

Obecnie w Polsce we wnioskowanej populacji, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem” (załącznik B.79. do obwieszczenia MZ), stosowany jest obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem. Wnioskodawca zakłada, iż pozytywna decyzja dotycząca objęcia refundacją wnioskowanej technologii nie spowoduje rozszerzenia populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostaną włączeni do wnioskowanego programu lekowego.

W odnalezionych analizach ekonomicznych, jako komparator wskazany był obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (*Becker 2016, Blommestein 2016, Soini 2016, Reyes 2014*) lub monoterapia chlorambucylem (*Herring 2016, Pearson 2015, NICE 2015, PBAC 2015, pCODR 2015, SMC 2015*). W jednej publikacji jako komparator wskazano bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem (*Lachaine 2016*).

#### Horyzont czasowy

W analizie podstawowej w AE wnioskodawcy wyniki zaprezentowano w dożywotnim horyzoncie czasowym, wynoszącym 25 lat (326 cykli 8-dniowych). Według wnioskodawcy, w tym okresie większość pacjentów z analizowanej populacji umrze (przeżycie całkowite pod koniec horyzontu czasowego wynoszącego 25 lat jest bliskie 0%).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano alternatywne warianty horyzontu czasowego: zgodny z długością horyzontu czasowego z badania COMPLEMENT 1 (54 miesiące), zgodny z horyzontem czasowym z badania CLL11 (36 miesięcy) oraz maksymalny horyzont czasowy.

We wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych również przyjęto dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 15 lat (*PBAC 2014, pCODR 2015*), 20 lat (*Becker 2016, Soini 2016*) lub 25 lat (*NICE 2015, SMC 2015*).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL), w wieku powyżej 18 r.ż., spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Do oszacowań wykorzystano dane z badań COMPLEMENT 1 i CLL11, co jest spójne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

Szczegółowe uwagi dotyczące populacji uwzględnionej w analizach wnioskodawcy patrz rozdział 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy oraz 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy niniejszej AWA.

#### Skuteczność

Modelowanie danych dotyczących skuteczności ofatumumabu względem obinutuzumabu opiera się na przeprowadzonym porównaniu pośrednim, co wiąże się z niepewnością uzyskanych w modelu efektów zdrowotnych.

#### Modelowanie przeżycia

Informacje dotyczące przeżycia całkowitego dla ofatumumabu zaczerpnięto z badania COMPLEMENT 1, natomiast dla obinutuzumabu z badania CLL11. Jednakże, co zostało podkreślone przez wnioskodawcę, a także uwzględnione w odnalezionych analizach ekonomicznych *Becker 2016* i *Herring 2016*, dostępne dane były niepełne i niewystarczające do przeprowadzenia pełnej ekstrapolacji.

W analizie podstawowej wnioskodawcy dla obu porównywanych technologii uwzględniono modele wykładnicze przeżycia sparametryzowane na podstawie 2. letniego przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Dane OS uzyskano z krzywych Kaplana-Meiera badań COMPLEMENT 1 i CLL11. Ocena ryzyka zgonu z powodu CLL została określona na podstawie śmiertelności w okresie obserwacji obu ww. badań.

Należy zwrócić uwagę, iż w analizie wnioskodawcy, w ramach wariantów SA 01 – SA 09 testowano alternatywne okresy obserwacji w odniesieniu do parametru OS.

#### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej zaczerpnięto m.in. z badania COMPLEMENT 1, co jest zgodne z odnalezionymi analizami ekonomicznymi *NICE 2015*, *pCODR 2015*, *SMC 2015*, *PBAC 2014*, *Herring 2016*, *Pearson 2015*. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności, zaczerpnięte m.in. z publikacji *Kosmas 2015*, co jest zgodne ze źródłami wartości użyteczności wykorzystanymi w odnalezionych analizach ekonomicznych: *Becker 2016*, *Blommestein 2016* i *Soini 2015*.

#### Koszty

Dane dotyczące kosztów leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej we wnioskowanej populacji w ramach wnioskowanego programu lekowego, zaczerpnięto z danych DGL z 24 stycznia 2017 r. oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku, dnia 26 kwietnia 2017 r. opublikowano nowe Obwieszczenie MZ. Koszty wynikające ze stosowania technologii opcjonalnej, tj. obinutuzumabu oraz koszty stosowania chlorambucylu nie uległy zmianie w obu dokumentach. Zmianie uległy natomiast koszty:

- leczenia kolejnych linii leczenia: zmniejszono limit finansowania cyklofosfamidu (1 fiol. po 10 ml);
- leczenia działań niepożądanych – neutropenii; zwiększono limit finansowania produktu leczniczego Neulasta (pegfilgrastim).

W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające nowe koszty kolejnych linii leczenia oraz leczenia neutropenii, z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy. Wyniki aktualizacji wyników znajdują się w rozdz. 5.3.4. *Obliczenia własne Agencji* niniejszego opracowania.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy proponowany RSS

**Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 6. AE wnioskodawcy):**

- „Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. (przyp. analityków Agencji: rozdz. 3.10. AE wnioskodawcy „Wykaz założeń i parametrów analizy ekonomicznej i opis funkcjonowania modelu decyzyjnego”) można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania.”
- „Najważniejsze ograniczenie dotyczy braku możliwości wiarygodnego porównania skuteczności stosowania wnioskowanej technologii ze stosowaniem Gazyvaro.”
- „Brak możliwości bezpośredniego porównania skuteczności ofatumumabu i obinutuzumabu oraz istotne ograniczenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wyników badań klinicznych COMPLEMENT 1 i CLL11 wymusiło realizację (...) analizy z uwzględnieniem 10 wariantów różniących się założeniami oraz sposobem implementacji i charakterem parametrów skuteczności wykorzystanych w modelowaniu z uwzględnieniem ograniczonej do zestawienia kosztów i konsekwencji analizy podstawowej.”

Najważniejsze ograniczenia porównania pośredniego wnioskowanej technologii z komparatorem przedstawiono w rozdz. 2.5. AE wnioskodawcy (str. 18-19):

- ✓ istotnie odmienne protokoły badań COMPLEMENT 1 i CLL11;
  - ✓ umiarkowana heterogenność populacji pacjentów włączonych do badań COMPLEMENT 1 i CLL11;
  - ✓ istotna heterogenność wyników w grupie kontrolnej badań COMPLEMENT 1 i CLL11;
  - ✓ brak zachowania proporcjonalności hazardów dla PFS, stanowiącej podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem względnych hazardów (ang. *hazard ratio*, HR).
- „Pozostałe ograniczenia wynikające z przyjętych założeń nie miały istotnego wpływu w wnioski, zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości.”

**5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono:

- walidację wewnętrzną, która polegała na wprowadzaniu do modelu dozwolonych skrajnych wartości wejściowych oraz testowaniu powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych, ponadto sprawdzono wnioski przy uwzględnieniu wykorzystania schematu podawania wnioskowanej technologii wraz z bendamustyną ;
- walidację konwergencji, która polegała na porównaniu wyników analizy z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych;
- walidację zewnętrzną.

W analizie przedstawiono wyniki przeprowadzonej walidacji (rodz. 5, str. 96-111 AE wnioskodawcy).

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Należy podkreślić, iż **wnioski płynące z analizy ekonomicznej wnioskodawcy są odmienne od wniosków z innych odnalezionych analiz ekonomicznych w zakresie skuteczności ocenianych interwencji**. W analizie wnioskodawcy, w wariantach podstawowych oraz w większości wariantów analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie leku Arzerra jest skuteczniejsze niż podanie leku Gazyvaro (wzrost QALY). Natomiast we wszystkich zidentyfikowanych innych analizach ekonomicznych (*Becker 2016*, *Blommestein 2016*, *Soini 2016* oraz *Reyes 2014*) stosowanie leku Arzerra przynosi gorsze efekty niż podanie leku Gazyvaro (spadek QALY).

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji **zidentyfikowali błąd** w formule użytej w modelu w zakładce „Model AE” dla oszacowania parametru „OS ze zgonem z innych powodów” w ramieniu komparatora G-Clb (formuła zawiera odwołanie do ramienia ocenianej interwencji A-Clb, co stanowi błąd, gdyż przeżycie w ramieniu komparatora G-Clb nie powinno być zależne od przeżycia w ramieniu ocenianej interwencji A-Clb). Z uwagi na błędne odwołanie w formułach, modelowana krzywa przeżycia w ramieniu A-Clb pokrywała się z ramieniem komparatora G-Clb. Po poprawieniu błędnego odwołania (patrz rozdz. 5.3.4. *Obliczenia własne Agencji*), wnioski płynące z analizy podstawowej wnioskodawcy uległy

zmianie: stosowanie leku Arzerra przynosi gorsze efekty niż podanie leku Gazyvaro (spadek QALY), co jest spójne z wnioskami płynącymi z innych analiz ekonomicznych (wniosek jest zgodny także z wynikami analizy wrażliwości zgodnej z założeniami wnioskodawcy).

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zidentyfikowaniem błędu w modelu elektronicznym wnioskodawcy, w formule odnoszącej się do przeżycia całkowitego ze zgonem z innych powodów dla schematu G-Clb (patrz szczegółowy komentarz w rozdz. 5.3.3), przeprowadzono obliczenia własne Agencji. Do obliczeń wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy z poprawioną ww. formułą oraz uwzględniono nowe koszty kolejnych linii leczenia i nowe koszty leczenia działań niepożądanych, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.

Tabela 29. Obliczenia własne Agencji, analiza podstawowa

Parametr	A-Clb	G-Clb
Lata życia, LY	7,240	8,340
Lata życia wolne od progresji	2,194	2,082
Lata życia po progresji	5,046	6,258
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	5,015	5,717
<b>Koszty</b>		
Koszt stosowania interwencji/komparatora [zł]	81 439,26 ( )	124 977,76
Koszt stosowania chlorambucylu w I linii leczenia [zł]	4 229,56	2 051,93
Koszt realizacji programu lekowego w I linii leczenia [zł]	4 954,42	5 117,93
Koszt opieki po zakończeniu I linii, przed progresją [zł]	8 855,34	8 719,25
Koszt opieki po progresji i koszt kolejnych linii leczenia [zł]	103 363,55	117 501,59
Koszt leczenia działań niepożądanych [[zł]	1 784,20	2 333,31
Koszt całkowity z perspektywy płatnika publicznego [zł]	204 626,34 ( )	260 701,76
Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności, CER [zł/QALY]	40 804 ( )	45 599
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, ICER [zł/QALY]	79 822 ( )	

Po uwzględnieniu poprawnego zapisu formuły w modelu elektronicznym wnioskodawcy, zmienia się wnioskowanie względem analizy podstawowej wnioskodawcy. Produkt leczniczy Arzerra (ofatumumab) jest mniej skuteczny, ale tańszy niż komparator (obinutuzumab). Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyniósł 79 822 zł/QALY (z RSS: ). Należy zaznaczyć, iż w przypadku, gdy wnioskowana technologia jest tańsza i generuje mniejszą ilość QALY niż komparator, wartość współczynnika ICER wskazuje kwotę oszczędności za utracony efekt.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej, poza dwoma wariantami (wariant SA 08 i wariant SA 09), w których zgodnie z AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*, CMA). Największy wpływ na oszacowaną wartość ICER mają parametry związane z:

- długością horyzontu czasowego
  - ✓ wariant SA 10 (horyzont czasowy z badania COMPLEMENT 1): 525 528 zł/QALY (z RSS: );
  - ✓ wariant SA 11 (horyzont czasowy z badania CLL11): 1 206 359,68 zł/QALY (z RSS: );
- przyjętymi wagami użyteczności
  - ✓ wariant SA 67 (wagi użyteczności zaimplementowane z badania *Ferguson 2008*): 701 355 zł/QALY (z RSS: );
  - ✓ wariant SA 81 (wagi użyteczności dla stanu progresja zaimplementowane z badania *Ferguson 2008*): 247 172 zł/QALY (z RSS: );

- ✓ wariant SA 68 (wagi użyteczności zaimplementowane z badania *Kosmas 2015*): 194 401 zł/QALY (z RSS: ██████████);
- niepewnością strukturalną modelu
  - ✓ wariant SA 04 (typ porównania: adiustowane, uwzględnione różnice dot. efektów zdrowotnych: adiustowany HR dla PFS i OS, modelowanie PFS: funkcja przeżycia dopasowana do danych A-C1b, modyfikowana HR z porównania pośredniego w grupie G-C1b – zależne od interwencji): 10 908 zł/QALY (z RSS: ██████████);
  - ✓ wariant SA 65 (wariant, w którym dodatkowo zastosowano wagi użyteczności zaimplementowane z publikacji *Kosmas 2015*): 9 752 zł/QALY (z RSS: ██████████).

#### Cena progowa dot. art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, poniżej przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt komparatora:

- Arzerra 1000 mg: 13 994,04 zł (z RSS: ██████████),
- Arzerra 3x100 mg: 4 198,21 zł (z RSS: ██████████).

Oszacowane ceny progowe, zarówno w wariancie z RSS i w wariancie bez RSS, są wyższe niż wnioskowane ceny zbytu netto.

#### Cena progowa dot. progu opłacalności (130 002 zł)

Oszacowana cena zbytu netto, przy której uzyskane oszczędności będą równe progowi opłacalności (130 002 zł) wyniosła:

- Arzerra 1000 mg: 6 127,50 zł (z RSS: ██████████),
- Arzerra 3x100 mg: 1 838,25 zł (z RSS: ██████████).

## 5.4. Komentarz Agencji

Z uwagi na zidentyfikowany błąd w formule dla oszacowania przeżycia całkowitego w ramieniu komparatora (patrz szczegółowy komentarz w rozdz. 5.3.3. *Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej*), **oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę należy uznać za niewiarygodne.**

Należy także podkreślić, iż **wnioski płynące z przedłożonej analizy ekonomicznej wnioskodawcy są odmienne od wniosków z innych odnalezionych analiz ekonomicznych w zakresie skuteczności ocenianych interwencji.** W analizie wnioskodawcy, w wariancie podstawowym oraz w większości wariantów analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie leku Arzerra jest skuteczniejsze niż podanie leku Gazyvaro (wzrost QALY). Natomiast we wszystkich zidentyfikowanych innych analizach ekonomicznych (*Blommestein 2016, Soini 2016, Becker 2016* oraz *Reyes 2014*) stosowanie leku Arzerra przynosi gorsze efekty niż podanie leku Gazyvaro (spadek QALY).

Po poprawieniu błędu w modelu wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.3.4. *Obliczenia własne Agencji*), wnioski płynące z analizy podstawowej wnioskodawcy uległy zmianie i są spójne z wnioskami płynącymi z innych analiz ekonomicznych: **stosowanie leku Arzerra jest tańsze ale przynosi gorsze efekty (spadek QALY) niż podanie leku Gazyvaro.**

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

„Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego”.

##### Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab) stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy mają przeciwwskazania do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (z powodu chorób współistniejących), leczeni w programie lekowym „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.

##### Perspektywa

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

##### Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego, obejmującego lata 2018-2020.

##### Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie, tj.:

- koszt ofatumumabu,
- koszt obinutuzumabu,
- koszt stosowania chlorambucylu w I linii leczenia,
- koszt realizacji programu lekowego (koszt podawania leków w 1. cyklu leczenia, koszt podawania leków w kolejnych cyklach oraz koszt diagnostyki i premedykacji w cyklu),
- koszt opieki przed progresją, po zakończeniu leczenia,
- koszt leczenia progresji,
- koszt leczenia działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego.

##### Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji leku Arzerra;
- scenariusza „nowego”, w którym Arzerra zostanie objęty refundacją.

W ramach scenariusza „nowego”, lek Arzerra ma być finansowany zgodnie z warunkami programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach odrębnej grupy limitowej.

W ramach BIA wnioskodawca przedstawił argumenty zarówno za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach odrębnej grupy limitowej, jak i grupy limitowej do której należy obinutuzumab (BIA wnioskodawcy, str. 11-12).

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

W BIA wnioskodawcy przedstawiono oszacowania wielkości populacji osób z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną. Nie odnaleziono danych które zawężyłyby wspomnianą populację zgodnie z pozostałymi kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, [REDACTED]

### Koszty

Modelowanie w celu oszacowania zużycia zasobów i średnich kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta zostały wygenerowane przy uwzględnieniu charakterystyk wszystkich pacjentów włączonych do badania COMPLEMENT 1 (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała oraz odsetek kobiet).

Koszty uwzględnionych produktów leczniczych zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r.

### Udziały w rynku

Przyjęto, że w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego analizy, [REDACTED] osób aktualnie kwalifikowanych do programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)” będzie kwalifikowana do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”. W ramach wariantów skrajnych przyjęto, że dla scenariusza minimalnego będzie to [REDACTED] oraz dla scenariusza maksymalnego będzie to [REDACTED].

### Efekty zdrowotne

W opracowaniu uwzględniono możliwość zaprzestania leczenia Arzerra i chlorambucylem w sytuacji: wystąpienia progresji, wystąpienia zgonu, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, utrzymania najlepszej odpowiedzi przez 3 kolejne cykle, zakończenia 12 cykli leczenia. Przeżycie dla terapii z uwzględnieniem ww. zdarzeń zostało określone na podstawie wyników badania klinicznego COMPLEMENT-1.

W opracowaniu uwzględniono możliwość zaprzestania leczenia Gazyvaro i chlorambucylem w sytuacji: wystąpienia progresji, wystąpienia zgonu, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub zakończenia 6 cykli leczenia. Przeżycie na terapii z uwzględnieniem ww. zdarzeń zostało określone na podstawie badania klinicznego CLL11.

Z uwagi na brak możliwości bezpośredniego porównania i istotne ograniczenia porównania pośredniego skuteczności klinicznej stosowania ofatumumabu i obinutuzumabu w analizowanym wskazaniu, w ramach BIA wnioskodawcy uwzględniono 10 różnych wariantów, m.in. przedstawiony w ramach analizy podstawowej, model oparty na nieadjustowanym względem wspólnego komparatora zestawieniu efektów zdrowotnych i kosztów porównywanych interwencji z efektami określonymi na podstawie ogólnego wskaźnika odpowiedzi.

Podstawowe informacje na temat wariantów porównania skuteczności klinicznej ofatumumabu i obinutuzumabu oraz parametry skuteczności klinicznej wykorzystane w modelowaniu zostały przedstawione w BIA wnioskodawcy na str. 24-26, tabele nr 6 i 7).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0			
Koszty pozostałe	15 385 702	18 457 164	21 144 910	15 385 702	18 457 164	21 144 910
Koszty sumaryczne	<b>15 385 702</b>	<b>18 475 164</b>	<b>21 144 910</b>			
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku	4 155 064	4 239 862	4 326 389			
Koszty pozostałe	8 903 073	11 825 504	14 411 496	8 903 073	11 825 504	14 411 496
Koszty sumaryczne	<b>13 058 137</b>	<b>16 065 366</b>	<b>18 737 886</b>			
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku	4 155 064	4 239 862	4 326 389			
Koszty pozostałe	-6 482 629	-6 649 660	-6 733 414	-6 482 629	-6 649 660	-6 733 414
Koszty sumaryczne	<b>-2 327 565</b>	<b>-2 409 798</b>	<b>-2 407 025</b>			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Arzerra w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych określonych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, zmniejszą się o odpowiednio:

- 2,33 mln zł, 2,41 mln zł oraz 2,41 mln zł w kolejnych latach horyzontu analizy w wariantcie bez uwzględnienia RSS, oraz
- [redacted] w kolejnych latach horyzontu analizy w wariantcie z uwzględnieniem RSS,

w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. 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?	TAK/?	Nie mniej jednak należy mieć na uwadze, że kryteria kwalifikacji dla ocenianego programu lekowego dla Arzerra są szersze niż wskazanie z wniosku refundacyjnego oraz wskazanie rejestracyjne określone ChPL Arzerra (osoby z przeciwwskazaniami do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny vs pacjenci którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną).
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	Udziały w programie lekowym z zastosowaniem wnioskowanej interwencji (ofatumumabu) oraz programu z zastosowaniem komparatora (obinutuzumabu) zostały przyjęte arbitralnie z uwagi na brak danych.
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?	nd	Lek Arzerra nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
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	Wnioskodawca zakłada bezpłatny dla świadczeniobiorcy poziom odpłatności, co jest zgodne z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	W ramach BIA wnioskodawca przedstawił argumenty zarówno za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach odrębnej grupy limitowej, jak i grupy limitowej do której należy obinutuzumab (BIA wnioskodawcy, str. 11-12).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach BIA wnioskodawca przedstawia analizę podstawową w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym). Ponadto przedstawia 16 wariantów w ramach dodatkowej analizy wrażliwości, każdy przeprowadzony w trzech wariantach zgodnych z analizą podstawową.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy zidentyfikowano błędne odwołanie w formułach, modelowana krzywa przeżycia w ramieniu A-Clb pokrywała się z ramieniem komparatora G-Clb (patrz komentarz w rozdziale 5.3.3. *Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej* niniejszego

opracowania). Wyniki analizy wpływu na budżet po skorygowaniu błędu zostały przedstawione w rozdziale 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji* niniejszego opracowania.

Wnioskodawca zakłada bezpłatny dla świadczeniobiorcy poziom odpłatności, co jest zgodne z art. 14 ustawy o refundacji.

W analizach wnioskodawcy przedstawiono argumenty przemawiające za włączeniem produktu leczniczego Arzerra do już istniejącej grupy limitowej 1148.0 Obinutuzumab stanowiącej komparator dla wnioskowanej technologii:

- podobny mechanizm działania (obydwa leki to przeciwciała monoklonalne wymierzone w antygen CD20 na powierzchni limfocytów B),
- bardzo zbliżone wnioskowane wskazanie i kształt proponowanego programu lekowego i programu lekowego obejmującego finansowanie produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab).

Niemniej jednak ostatecznie wnioskodawca założył finansowanie ocenianego leku w ramach odrębnej grupy limitowej, podają argumenty, tj.:

- praktyka MZ w zakresie kwalifikacji leków biologicznych o zbliżonym mechanizmie działania i wskazaniach objętych refundacją (np. infliksimab i adalimumab),
- odmiennosc zarejestrowanych wskazań,
- brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności obydwu leków.

Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji kwalifikacja ocenianego leku do odrębnej grupy limitowej jest zasadna.

Model wnioskodawcy nie uwzględnia możliwości stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.

#### Populacja

Liczebność populacji docelowej, która mogłaby kwalifikować się do wnioskowanego programu lekowego, została zaczerpnięta z [redacted].

[redacted]. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ (dnia 19.06.2017 r.) w programie lekowym B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”, którego kryteria włączenia są zbieżne z kryteriami włączenia ocenianego programu lekowego, uczestniczyło 5 osób w 2016 roku, oraz 46 osób w 2017 roku (dane za okres styczeń-maj). Należy zauważyć, że program B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C 91.1)” jest finansowany ze środków publicznych od lipca 2016 roku.

W oszacowaniach populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, nie uwzględniono odsetka osób, które do tej pory nie były włączane do aktualnie refundowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”, z powodu przeciwwskazań do stosowania chlorambucylu (wnioskowany program zakłada możliwość stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną).

Dodatkowo, treść wnioskowanego programu lekowego zakłada, że kwalifikują się do niego pacjenci m.in. z przeciwwskazaniem (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Treść aktualnie finansowanego programu lekowego odnoszącego się do leczenia obinutuzumabem, zawiera ten sam warunek (leczenie w tym programie jest komparatorem dla wnioskowanej technologii). Niemniej jednak wniosek refundacyjny oraz treść Charakterystyki Produktu Leczniczego Arzerra wskazują na populację osób wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Populacja docelowa objęta analizą wpływu na budżet jest więc szersza niż wskazana we wniosku refundacyjnym oraz ChPL Arzerra.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy podstawowej uwzględniono 3 warianty: najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny. W przypadku wariantów skrajnych uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej i zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza „istniejącego”, jak i „nowego”.

W ramach BIA wnioskodawca przeprowadził dodatkowo 16 wariantów analizy wrażliwości (każdy przedstawiony w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym analizy podstawowej). W zakresie dodatkowej analizy wrażliwości, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie wartości wskazujące: na wyższe oszczędności niż w wariantcie maksymalnym analizy podstawowej lub na wzrost wydatków dla płatnika publicznego. Sytuacja taka miała miejsce dla następujących wariantów:

- **SA4** – wariant 2B (opisany w BIA wnioskodawcy: tabela nr 6, str. 24-25) porównania Arzerra z Gazyvaro,
- **SA11** – każdy pacjent obserwowany w BIA tylko do końca roku, w którym stosował leczenie 1. linii,
- **SA12** – wielkość populacji na podstawie obliczeń prezentowanych w AWA dot. Gazyvaro – wszyscy pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (około 475 pacjentów rocznie, zakres: 243-708),
- **SA13** – wielkość populacji na podstawie opinii eksperta prezentowanej w AWA dot. Gazyvaro (około 350 pacjentów rocznie),
- **SA14** – wzrost wielkości populacji na poziomie wzrostu liczby zachorowań na białaczki limfatyczne w Polsce między 2012, a 2013 rokiem,
- **SA16** – maksymalne zużycie Arzerra (12 300 mg) i Gazyvaro (8 000 mg) w programie – wszyscy pacjenci leczeni przez odpowiednio 12 i 6 cykli.

Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w BIA wnioskodawcy na str. 31, tabela nr 12.

**Tabela 33. Wyniki scenariuszy skrajnych: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	-2 327 565	-2 409 798	-2 407 025			
Wariant minimalny	0	0	0			
Wariant maksymalny	-6 889 592	-7 133 002	-7 124 794			
<b>Scenariusze dodatkowe</b>						
SA4 – w. maksymalny	-7 040 980	-6 974 807	-7 465 932			
SA11 – w. maksymalny	-6 889 592	-7 030 195	-7 173 669			
SA12 – w. najbardziej prawdopodobny	-11 055 932	-11 446 540	-11 433 368			
SA12 – w. maksymalny	-32 958 316	-34 122 737	-34 083 472			
SA13 – w. najbardziej prawdopodobny	-8 146 476	-8 434 292	-8 424 587			
SA13 – w. maksymalny	-16 292 953	-16 868 585	-16 849 174			
SA14 – w. maksymalny	-9 351 447	-13 091 580	-17 923 506			
SA16 – w. najbardziej prawdopodobny	550 522	527 025	589 733	-	-	-
SA16 – w. maksymalny	1 629 545	1 559 994	1 745 611	-	-	-

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała błąd w formule odnoszącej się do przeżycia całkowitego ze zgonem

z innych powodów dla schematu G-C1b (patrz szczegółowy komentarz w rozdz. 5.3.3). W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Do obliczeń wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy z poprawioną ww. formułą oraz uwzględniono nowe koszty kolejnych linii leczenia i nowe koszty leczenia działań niepożądanych, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.

**Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji [zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0			
Koszty pozostałe	15 512 689	18 799 423	21 626 830	15 512 689	18 799 423	21 626 830
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>15 512 689</b>	<b>18 799 423</b>	<b>21 626 830</b>			
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku	4 155 064	4 239 862	4 326 389			
Koszty pozostałe	8 980 629	12 001 769	14 666 695	8 980 629	12 001 769	14 666 695
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>13 135 693</b>	<b>16 241 631</b>	<b>18 993 085</b>			
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku	4 155 064	4 239 862	4 326 389			
Koszty pozostałe	-6 532 061	-6 797 654	-6 960 135	-6 532 061	-6 797 654	-6 960 135
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>-2 376 996</b>	<b>-2 557 792</b>	<b>-2 633 746</b>			

Wyniki otrzymane w obliczeniach własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania analizy podstawowej BIA wnioskodawcy, przy czym oszacowane oszczędności są wyższe. W analizie podstawowej oszacowane oszczędności związane z wydaniem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Arzerra w ocenianym programie lekowym wynoszą od 2,33 do [redacted], natomiast zgodnie z obliczeniami Agencji wynoszą od 2,38 do [redacted], w zależności od przyjętego roku analizy.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Arzerra w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)” roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmaleją. Wykazane oszczędności wynikają z niższego kosztu stosowania schematu z produktem leczniczym Arzerra (ofatumumab), w porównaniu do kosztu stosowania schematu z produktem leczniczym Gazyvaro (obinutuzumab), który jest komparatorem dla wnioskowanej technologii. Należy jednak zauważyć, że oszczędności wynikające z zastosowania wnioskowanej technologii wykazywane przy uwzględnieniu RSS mogą w rzeczywistości być niższe, ponieważ dla komparatora, produktu leczniczego Gazyvaro, nie uwzględniono ewentualnego RSS.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### ❖ Uwagi analityków Agencji

Zgodnie ze zlecenia MZ, wnioskowany jest program lekowy „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.

Zgodnie z propozycją wnioskodawcy, produkt leczniczy Arzerra (ofatumumab) ma być finansowany w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” z uwzględnieniem niezbędnych modyfikacji. Jednakże treść wnioskowanego programu nie obejmuje schematu leczenia obinutuzumabem, w związku z czym, zmodyfikowany program lekowy B.79 przestanie obejmować leczenie obinutuzumabem.

**Tabela 35. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące ofatumumabu i obinutuzumabu**

Projekt programu „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”	Obowiązujący program „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” - zapisy dotyczące obinutuzumabu
<p><u>Schemat dawkowania leków w programie</u> „Dawkowanie ofatumumabu: Zalecana dawka i schemat leczenia to 300 mg w dniu 1., następnie 1 000 mg tydzień później w dniu 8. Pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia, następnie 1 000 mg w 1. dniu kolejnych 28-dniowych cykli przez minimum 3 cykle do uzyskania najlepszej odpowiedzi lub maksymalnie do 12 cykli. Ofatumumab stosowany jest w połączeniu z chlorambucylem lub bendamustyną”.</p>	<p><u>Schemat dawkowania leków w programie</u> „Dawkowanie obinutuzumabu: 1) Cykl 1. Zalecaną dawkę obinutuzumabu - 1000 mg - podaje się w 1.-2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28- dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1.- 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia. 2) Cykl 2 - 6 Zalecaną dawkę obinutuzumabu -1000 mg podaje się w 1. dniu cyklu. Obinutuzumab stosowany jest w skojarzeniu z chlorambucylem”.</p>
<p><u>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</u> „niewydolność co najmniej jednego narządu/układu ocenioną na 4 wg klasyfikacji CIRRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła, krtani i narządu ruchu”.</p>	<p><u>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</u> „niewydolność co najmniej jednego narządu/układu ocenioną na 4 wg klasyfikacji CIRRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła i krtani”.</p>
<p><u>Określenie czasu leczenia w programie:</u> „Maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli”.</p>	<p><u>Określenie czasu leczenia w programie:</u> „Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli”.</p>
<p><u>Kryteria wyłączenia z programu:</u> „inne nieakceptowalne objawy niepożądane związane z leczeniem”.</p>	<p><u>Kryteria wyłączenia z programu:</u> brak tego kryterium</p>
<p><u>Badania przy kwalifikacji:</u> „Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb oraz badanie przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem zespołu nabytego braku odporności”.</p>	<p><u>Badania przy kwalifikacji:</u> „Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb”.</p>
<p><u>Monitorowanie leczenia:</u> „Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)”.</p>	<p><u>Monitorowanie leczenia:</u> „Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w Zaleceniach postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), lub Grupy Leczenia Białaczek u Osób Dorosłych Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT PALG)”.</p>

### Kryteria kwalifikacji

Wnioskowany program lekowy zakłada, iż kwalifikowani do niego będą pacjenci, u których występują przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Kryterium to nie jest jednak zgodne z wnioskiem refundacyjnym („Leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną”) oraz wskazaniem rejestracyjnym wg ChPL Arzerra („produkt leczniczy Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem lub

bendamustyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną”). Obecny zapis w programie obejmuje populację szerszą niż wnioskowana oraz objęta wskazaniami rejestracyjnymi ChPL Arzerra.

#### Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

Oprócz badań wymienionych w treści programu lekowego dokonywanych przy kwalifikacji oraz podczas monitorowania leczenia, Charakterystyka produktu Leczniczego Arzerra wskazuje dodatkowo:

- „podczas leczenia produktem Arzerra oraz przez 6-12 miesięcy po podaniu ostatniej infuzji należy obserwować pacjentów ze stwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV w celu wykrycia objawów klinicznych i zmian w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na reaktywację zakażenia HBV”,
- „zaleca się aby przed i w trakcie stosowania ofatumumabu badać u pacjentów stężenie elektrolitów, takich jak potas i magnez”.

#### ❖ Uwagi ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 8 ekspertów klinicznych, do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną odpowiedź, przy czym decyzją Prezesa Agencji nie została ona dopuszczona do uwzględnienia w niniejszej AWA.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Arzerra (ofatumumab) we wskazaniu „leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca> oraz <http://www.health.gov.on.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Belgia – <http://kce.fgov.be/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31 maja 2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Arzerra” oraz „ofatumumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną, natomiast w jednym dokumencie (*AWMSG 2014*) stwierdzono, iż ze względu na niespełnienie przez produkt kryteriów włączenia nie jest możliwe wydanie rekomendacji.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotną statystycznie przewagę ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem nad monoterapią chlorambucylem w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji. Wskazywano również na podobną skuteczność wnioskowanej technologii oraz rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z monoterapią chlorambucylem, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego (*NICE 2015, PBAC 2014*).

W rekomendacji negatywnej (*pCODR 2015*) zwraca się głównie uwagę na niewielką przewagę ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z chlorambucylem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji oraz na niewystarczającą ilość informacji dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia. Wskazano także na kosztową nieopłacalność technologii.

W trzech rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją:

- *HAS 2015* – wpisanie ofatumumabu na listę leków refundowanych podczas leczenia w warunkach szpitalnych;
- *NCP 2014* – rekomendacja pozytywna zgodnie z przedstawioną ceną;
- *SMC 2015* – ofatumumab dopuszczony w ograniczonym zakresie (dla pacjentów, u których nie rozważa się leczenia bendamustyną i którzy mogą stosować terapię chlorambucylem).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.



Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><b>HAS 2015</b></p> <p>Haute Autorité de Santé</p> <p>Francja</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na fludarabinie</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b>, warunkowa – rekomenduje się wpisanie ofatumumabu na listę leków refundowanych podczas leczenia w warunkach szpitalnych</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie wykazano korzyści klinicznych w leczeniu ofatumumabem pacjentów w ww. wskazaniu. W jednym badaniu przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z monoterapią chlorambucylem było 9 miesięcy dłuższe, nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym. Skuteczność ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną oceniana była jedynie w badaniu nie porównawczym.</p> <p>Wymagany jest specjalny nadzór w trakcie stosowania ofatumumabu.</p> <p>Lek ma status leku sierociego.</p>
<p><b>NICE 2015</b></p> <p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Wielka Brytania</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną w leczeniu nieleczzonej przewlekłej białaczki limfocytowej</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b></p> <p>Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem jest rekomendowany do stosowania u nieleczonych wcześniej pacjentów z CLL tylko, jeżeli: pacjent nie kwalifikuje się do terapii fludarabiną, stosowanie bendamustyny nie jest odpowiednie oraz jeżeli zostanie zapewniona odpowiednia cena zapewniająca pacjentowi dostęp do leczenia ofatumumabem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano, na podstawie badania COMPLEMENT 1, istotną statystycznie przewagę ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem nad monoterapią chlorambucylem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi całkowitej na leczenie. Stwierdzono, iż ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z monoterapią chlorambucylem jest kosztowo efektywny u nieleczonych pacjentów z CLL, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, jeżeli stosowanie bendamustyny nie jest odpowiednie i zostanie zapewniona ustalona cena ofatumumabu. Efektywność kosztowa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem jest podobna do efektywności kosztowej rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem, ze względu na niewielkie różnice w kosztach i QALY.</p> <p>Ze względu na brak wiarygodnych wyników odnoszących się do skuteczności klinicznej ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną w porównaniu z komparatorem, NICE nie rekomenduje stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną.</p>
<p><b>pCODR 2015</b></p> <p>Pan-Canadian Oncology Drug Review</p> <p>Kanada</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do terapii fludarabiną</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z chlorambucylem, wykazuje niewielką przewagę w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, natomiast informacje dotyczące przeżycia całkowitego i jakości życia są niewystarczające. Wykazano umiarkowaną ale znaczącą toksyczność wnioskowanej technologii. Stwierdzono, iż technologia nie jest kosztowo opłacalna.</p>
<p><b>SMC 2015</b></p> <p>Scottish Medicines Consortium</p> <p>Szkocja</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną stosowany w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do terapii fludarabiną</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b>. Ofatumumab jest dopuszczony w ograniczonym zakresie – dla pacjentów, u których nie rozważa się leczenia bendamustyną i którzy mogą stosować terapię chlorambucylem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji w porównaniu ze stosowaniem samych środków alkilujących w populacji pacjentów w starszym wieku z nieleczoną wcześniej CLL oraz chorobami współistniejącymi.</p>
<p><b>AWMSG 2014</b></p> <p>All Wales Medicines Strategy Group</p> <p>Walia</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfoblastyczną (CLL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>brak rekomendacji</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Produkt spełnia kryteria wyłączenia AWMSG.</p>
<p><b>NCP 2014</b></p>	<p><u>Wskazanie:</u> Ofatumumab (Arzerra) w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><i>National Centre for Pharmacoeconomics</i></p> <p>Irlandia</p>	<p>leczenia fludarabiną</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b> (zgodnie z przedstawioną ceną)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> brak</p> <p><u>Uwagi dodatkowe:</u> Firma nie przedstawiła raportu HTA, dlatego nie udowodniono kosztowej efektywności tej technologii.</p>
<p><b>PBAC 2014</b></p> <p><i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i></p> <p>Australia</p>	<p><u>Wskazanie:</u> Pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) CD20-pozytywną, którzy wcześniej nie byli leczeni. Leczenie ofatumumabem musi być skojarzone z chlorambucylem.</p> <p><u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podstawą rekomendacji jest przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów w porównaniu z rytuksymabem. Pomimo, iż we wniosku jako komparator została wskazana monoterapia chlorambucylem, stwierdzono, że lekiem, który w praktyce klinicznej zostanie zastąpiony przez ofatumumab jest rytuksymab. W porównaniu pośrednim stwierdzono istotną przewagę zarówno ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem i rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem w odniesieniu do przedłużenia PFS oraz stwierdzono akceptowalny profil toksyczności obu porównywanych terapii.</p> <p>Cena ofatumumabu powinna być nie wyższa niż cena rytuksymabu.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	zgodnie z rejestracją	tak
Belgia	brak leku w obrocie	brak leku w obrocie	nie
Bułgaria	100%	zgodnie z rejestracją	tak
Chorwacja	0%	lek nierefundowany	nie
Cypr	brak leku w obrocie	brak leku w obrocie	nie
Czechy	0%	lek nierefundowany	nie
Dania	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Estonia	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Finlandia	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Francja	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Grecja	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Hiszpania	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Holandia	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Irlandia	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Islandia	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Liechtenstein	100%	zgody indywidualne	nie
Litwa	brak leku w obrocie	brak leku w obrocie	nie
Luksemburg	brak leku w obrocie	brak leku w obrocie	nie
Łotwa	0%	lek nierefundowany	nie
Malta	brak leku w obrocie	brak leku w obrocie	nie
Niemcy	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Norwegia	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Portugalia	brak leku w obrocie	brak leku w obrocie	nie
Rumunia	Arzerra 100 mg	brak leku w obrocie	nie
	Arzerra 1 000 mg	100%	zgodnie z rejestracją
Słowacja	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Słowenia	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Szwajcaria	100%	zgody indywidualne	nie
Szwecja	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Węgry	0%	lek nierefundowany	nie
Wielka Brytania	100%	zgodnie z rejestracją	nie
Włochy	0%	lek nierefundowany	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Arzerra (ofatumumab) jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), przy czym w Rumunii finansowany jest tylko lek Arzerra w dawce 1 000 mg, natomiast leku Arzerra w dawce 100 mg nie ma w obrocie. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 17 krajach refundacja odbywa się zgodnie z rejestracją, natomiast w 2 krajach wydawane są zgody indywidualne. W dwóch krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. W pozostałych krajach produkt nie jest dostępny w obrocie.

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

## **11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów**

### **11.1. Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono z prośbą o opinię do 8 ekspertów klinicznych, do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną odpowiedź, przy czym decyzją Prezesa Agencji nie została ona dopuszczona do uwzględnienia w niniejszej AWA.

### **11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

Nie występowało o opinie organizacji reprezentujących pacjentów.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.04.2017 r., znak PLR.4600.125.2017.9.DJ PLR.4600.126.2017.9.DJ (data wpływu do AOTMiT: 24.04.2017 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 2016 r. nr 0, poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402,
- Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124,

w programie lekowym „*Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)*”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej.

Produkt leczniczy Arzerra (ofatumumab) we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów, które występują we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Klasyfikacja nowotworów limfoproliferacyjnych wg WHO z 2008 roku:

- nowotwory z prekursorów limfocytów,
- nowotwory z dojrzałych komórek B (m.in. przewlekła białaczka limfocytowa),
- nowotwory z dojrzałych komórek T i NK,
- chłoniak Hodgkina,
- zespoły limfoproliferacyjne z niedoborem odporności.

Przewlekła białaczka limfocytowa to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zachorowania występują zwykle w wieku 65-70 lat, bardzo rzadko przed 30 rż., natomiast w wieku do 55 lat to około 10% przypadków. Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety. Zapadalność roczna wynosi 4/100 000. Wartość ta wzrasta z wiekiem, i u osób w wieku powyżej 60 lat wynosi 20/100 000.

### Alternatywne technologie medyczne

Wśród rekomendacji klinicznych odnaleziono dwie wytyczne polskie: Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii z 2016 roku (PTHiT) oraz Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku (PUO). Wytyczne PUO zostały wydane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Arzerra we wnioskowanym wskazaniu, wspominają jedynie o trwających próbach klinicznych z zastosowaniem m.in. ofatumumabu. Natomiast wytyczne PTHiT wymieniają możliwość zastosowania chlorambucylu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 zarówno u osób z chorobami współistniejącymi (CIRS>6 i/lub klirens kreatyniny <70 ml/min) oraz z brakiem delecji 17 lub mutacji 53, jak i u osób z chorobami współistniejącymi oraz z delecją 17 lub mutacją TP53. Wytyczne wymieniają przeciwciała monoklonalne tj. obinutuzumab, rytuksymab oraz ofatumumab, bez wskazywania preferencji stosowania któregośkolwiek z nich. Innymi terapiami wskazanymi przez wytyczne PTHiT możliwymi do zastosowania (również bez podania preferencji względem którejkolwiek z nich) w pierwszej linii leczenia osób z chorobami współistniejącymi były terapie tj. chlorambucyl w monoterapii lub cyklofosamid w monoterapii (u osób bez delecji 17 lub mutacji TP53) oraz ibrutinib, idelalizyb+rytuksymab oraz chlorambucyl w monoterapii (u osób z delecją 17 lub mutacją TP53). Pomimo tego, że część z tych substancji jest aktualnie finansowana ze środków publicznych we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.1 Przewlekła

białaczka limfocytowa, to komparatorem dla ocenianej technologii będzie jedynie produkt leczniczy Gazyvaro stosowany w połączeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”, przez wzgląd na kryteria włączenia identyczne z kryteriami z ocenianego programu lekowego.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie względem chlorambucylu (2 randomizowane badania kliniczne: COMPLEMENT 1 – porównanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem do chlorambucylu stosowanego w monoterapii oraz badanie CLL11 – stosowanie obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem oraz chlorambucylu stosowanego w monoterapii). Nie oceniono skuteczności praktycznej gdyż nie odnaleziono badań, których celem byłaby taka analiza. Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odpowiadają w pełni populacji określonej kryteriami włączenia do ocenianego programu lekowego (rozdział 4.1.4. *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy* niniejszego opracowania). Jeśli nie wskazano inaczej podane wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 54 miesiące (COMPLEMENT 1) oraz okresu obserwacji 39 miesięcy (CLL11).

#### *Czas przeżycia wolny od progresji*

W wyniku porównania pośredniego ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OFA+CHL) w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHL), zaobserwowano istotnie statystycznie krótszy czas przeżycia wolny od progresji w grupie OFA+CHL, zarówno dla PFS ocenianego przez niezależny komitet, jak i przez badacza oraz dla obu okresów obserwacji z badania CLL11 (39 i 48 miesięcy).

#### *Całkowity czas przeżycia*

W wyniku porównania pośredniego, dla punktu końcowego całkowity czas przeżycia (*ang. overall survival, OS*), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, OFA+CHL vs OBI+CHL (HR=1,94 [95%CI: 0,99; 3,77]; p=0,052).

#### *Odpowiedź na leczenie*

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie mniejszy całkowity odsetek odpowiedzi (*ang. overall response rate, ORR*) OR=0,29 [95%CI: 0,15; 0,56]; p<0,001 i odsetek odpowiedzi częściowej (*ang. partial response rate, PRR*) OR=0,38 [95%CI: 0,21; 0,71]; p<0,01 w grupie przyjmującej OFA+CHL, w porównaniu do osób przyjmujących OBI+CHL. Pod względem odsetka odpowiedzi całkowitej (*ang. complete response rate, CRR*) zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=0,18 [95%CI: 0,01; 3,85]; p>0,05).

#### *Czas do wdrożenia następnego leczenia*

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie krótszy czas do wdrożenia następnego leczenia po podaniu OFA+OBI, w porównaniu do OBI+CHL (HR=2,04 [95%CI: 1,28; 3,25]; p=0,026).

#### *Zgony*

W wyniku porównania pośredniego pomiędzy OFA+CHL, a OBI+CHL wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko zgonu w grupie przyjmującej OFA+CHL (HR=2,22 [95%CI: 1,06; 4,67]; p=0,0356).

Komentarz analityków Agencji: W badaniu COMPLEMENT 1 znaleziono również informację, że przez cały okres badania 9 z 34 zgonów (26%) w gr. OFA+CHL oraz 17 z 40 zgonów (43%) w gr. CHL, było spowodowanych przewlekłą białaczką limfocytową.

#### *Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń*

Przeprowadzone porównanie pośrednie pomiędzy OFA+CHL, a OBI+CHL, wykazało istotnie statystycznie krótsze przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń w grupie osób przyjmujących OFA+CHL (HR=2,74 [95%CI: 1,90; 3,93]; p<0,0001).

#### *Ujemna choroba resztkowa w szpiku kostnym*

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów z ujemną chorobą resztkową w szpiku kostnym (RR=0,82 (95%CI: 0,01; 46,15); p>0,05).

### *Jakość życia*

Wyniki porównania pośredniego, dowodzą, że podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany jakości życia, ocenianej w zakresie:

- ogólnego stanu zdrowia za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 (WMD = 0,26 ± 42,1 [95% CI: -82,25; 82,77];  $p > 0,05$ ),
- zmęczenia ocenianego za pomocą kwestionariusza QLQ-CLL16 (WMD = 5,01 ± 50,52 [95% CI: -94,01; 104,03];  $p > 0,05$ ).

### **Analiza bezpieczeństwa**

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie względem chlorambucylu (2 randomizowane badania kliniczne: COMPLEMENT 1 – porównanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem do chlorambucylu stosowanego w monoterapii oraz badanie CLL11 – stosowanie obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem oraz chlorambucylu stosowanego w monoterapii). Nie oceniono bezpieczeństwa praktycznego gdyż nie odnaleziono badań, których celem byłaby taka analiza. Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odpowiadają w pełni populacji określonej kryteriami włączenia do ocenianego programu lekowego (rozdział 4.1.4. *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy* niniejszego opracowania). Jeśli nie wskazano inaczej podane wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 54 miesiące (COMPLEMENT 1) oraz okresu obserwacji 39 miesięcy (CLL11).

### *Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane*

Profil bezpieczeństwa oceniono pod względem występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 2% (COMPLEMENT 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej.

Przeprowadzone porównania pośredniego wykazało, że podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (RR=0,95 [95%CI: 0,85; 1,06];  $p > 0,05$ ) oraz jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  (RR=0,80 [95%CI: 0,60; 1,06];  $p > 0,05$ ).

### *Zdarzenia niepożądane*

W analizowanych badaniach wyszczególniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2% (COMPLEMENT 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej. W badaniu COMPLEMENT 1 zdarzenia niepożądane były raportowane przez badacza, w okresie czasu wynoszącym 60 dni od podania ostatniej dawki leku.

Podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z:

- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: trombocytopenii (RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,61];  $p < 0,01$ ) oraz trombocytopenii stopnia  $\geq 3$  (RR= 0,18 [95%CI: 0,06; 0,59];  $p < 0,01$ ), oraz
- nieistotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: neutropenii, neutropenii stopnia  $\geq 3$ , anemii, anemii stopnia  $\geq 3$  i infekcji stopnia  $\geq 3$ .

### *Ciężkie zdarzenia niepożądane (w przypadku gdy wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów z którejkolwiek z grup)*

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z:

- istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia sepsy (RR=45,44 [95%CI: 1,10; 1870,22];  $p = 0,044$ ),
- nieistotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, neutropenia z gorączką, gorączka i zapalenie płuc, oraz
- nieistotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: neutropenia, anemia, reakcje związane z wlewem i rak podstawnokomórkowy.

Dodatkowo, patrz komentarz analityków Agencji na str. 39 niniejszego opracowania.

### *Nieciężkie zdarzenia niepożądane (w przypadku gdy wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z którejkolwiek z grup)*

Podanie OFA+CHL w porównaniu do OBI+CHL wiąże się z:

- istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych tj.: wymioty (RR= 2,43 [95%CI: 1,00; 5,91];  $p < 0,05$ ) i duszności (RR= 8,35 [95%CI: 2,26; 30,85];  $p < 0,05$ ),

- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,81 [95%CI: 0,68; 0,96]; p=0,018) i trombocytopenii (RR=0,28 [95%CI: 0,12; 0,62]; p=0,002),
- nieistotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: nudności, zmęczenie, gorączka, biegunka, zaparcia i kaszel, oraz
- nieistotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: anemia i reakcje związane z wlewem.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Arzerra (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego.

Przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej w dożywotnym horyzoncie czasowym. W ramach analizy ekonomicznej dokonano porównania stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (schemat A-CIb) z leczeniem obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (schemat G-CIb).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (A-CIb) w miejsce obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (G-CIb) jest tańsze i skuteczniejsze. Oszacowane wartości QALY wyniosły 5,015 dla A-CIb oraz 5,007 dla G-CIb. Oszacowane wartości CER dla porównywanych interwencji wyniosły dla A-CIb: 40,8 tys. zł/QALY (z RSS: ██████████) oraz dla G-CIb: 49,7 tys. zł/QALY.

W opinii analityków Agencji, w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Według analizy ekonomicznej wnioskodawcy, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której CER wnioskowanej technologii nie jest wyższy od CER komparatora wyniosła: 16 738,39 zł (z RSS: ██████████) dla leku Arzerra 1000 mg oraz 5 021,52 zł (z RSS: ██████████) dla leku Arzerra 3 x 100 mg. Przedstawione przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto są wyższe od cen wnioskowanych (zarówno w wariantcie bez RSS i z RSS).

Wnioski płynące z analizy ekonomicznej wnioskodawcy są odmienne od wniosków z innych odnalezionych analiz ekonomicznych w zakresie skuteczności ocenianych interwencji. W analizie wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym oraz w większości wariantów analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie leku Arzerra jest skuteczniejsze niż podanie leku Gazyvaro (wzrost QALY). Natomiast we wszystkich zidentyfikowanych innych analizach ekonomicznych (*Blommestein 2016, Soini 2016, Becker 2016 oraz Reyes 2014*) stosowanie leku Arzerra przynosi gorsze efekty niż podanie leku Gazyvaro (spadek QALY).

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formule dla oszacowania przeżycia całkowitego w ramieniu komparatora (patrz szczegółowy komentarz w rozdz. 5.3.3. *Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej*). W związku z powyższym, oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę należy uznać za niewiarygodne.

Po poprawieniu błędu w modelu wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.3.4. *Obliczenia własne Agencji*), wnioski płynące z analizy podstawowej wnioskodawcy uległy zmianie i są spójne z wnioskami płynącymi z innych analiz ekonomicznych: stosowanie leku Arzerra (ofatumumab) jest tańsze ale przynosi gorsze efekty (spadek QALY) niż stosowanie leku Gazyvaro (obinutuzumab).

Według obliczeń własnych Agencji, na podstawie modelu elektronicznego wnioskodawcy uwzględniającym poprawny zapis formuły, oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyniósł 79 822 zł/QALY (z RSS: ██████████). Należy zaznaczyć, iż w przypadku, gdy wnioskowana technologia jest tańsza i generuje mniejszą ilość QALY niż komparator, wartość współczynnika ICER wskazuje kwotę oszczędności za utracony efekt. Oszacowana cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt komparatora wyniosła dla leku Arzerra 1000 mg: 13 994,04 zł (z RSS: ██████████) oraz dla leku Arzerra 3x100 mg: 4 198,21 zł (z RSS: ██████████). Natomiast oszacowana cena zbytu netto, przy której uzyskane oszczędności będą równe progowi opłacalności (130 002 zł) wyniosła dla leku Arzerra 1000 mg: 6 127,50 zł (z RSS: ██████████) oraz dla leku Arzerra 3x100 mg: 1 838,25 zł (z RSS: ██████████).



## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.

Populację docelową dla produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab) stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy mają przeciwwskazania do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (z powodu chorób współistniejących), leczeni w programie lekowym „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego, obejmującego lata 2018-2020.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Arzerra w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych określonych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, zmniejszą się o odpowiednio:

- 2,33 mln zł, 2,41 mln zł oraz 2,41 mln zł w kolejnych latach horyzontu analizy w wariancie bez uwzględnienia RSS, oraz
- [redacted] w kolejnych latach horyzontu analizy w wariancie z uwzględnieniem RSS,

w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała błąd w formule odnoszącej się do przeżycia całkowitego ze zgonem z innych powodów dla schematu G-C1b (patrz szczegółowy komentarz w rozdz. 5.3.3). W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Do obliczeń wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy z poprawioną ww. formułą oraz uwzględniono nowe koszty kolejnych linii leczenia i nowe koszty leczenia działań niepożądanych, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r.

Wyniki otrzymane w obliczeniach własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania analizy podstawowej BIA wnioskodawcy, przy czym oszacowane oszczędności są wyższe. W analizie podstawowej oszacowane oszczędności związane z wydaniem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Arzerra w ocenianym programie lekowym wynoszą od 2,33 do [redacted], natomiast zgodnie z obliczeniami Agencji wynoszą od 2,38 do [redacted], w zależności od przyjętego roku analizy.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

### *Uwagi analityków Agencji*

Zgodnie z propozycją wnioskodawcy, produkt leczniczy Arzerra (ofatumumab) ma być finansowany w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” z uwzględnieniem niezbędnych modyfikacji. Jednakże treść wnioskowanego programu nie obejmuje schematu leczenia obinutuzumabem, w związku z czym, zmodyfikowany program lekowy B.79 przestanie obejmować leczenie obinutuzumabem.

### Kryteria kwalifikacji

Wnioskowany program lekowy zakłada, iż kwalifikowani do niego będą pacjenci, u których występują przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Kryterium to nie jest jednak zgodne z wnioskiem refundacyjnym („Leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną”) oraz wskazaniem rejestracyjnym wg ChPL Arzerra („produkt leczniczy Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną”). Obecny zapis w programie obejmuje populację szerszą niż wnioskowana oraz objęta wskazaniami rejestracyjnymi ChPL Arzerra.

### Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

Oprócz badań wymienionych w treści programu lekowego dokonywanych przy kwalifikacji oraz podczas monitorowania leczenia, Charakterystyka produktu Leczniczego Arzerra wskazuje dodatkowo:

- „podczas leczenia produktem Arzerra oraz przez 6-12 miesięcy po podaniu ostatniej infuzji należy obserwować pacjentów ze stwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV w celu wykrycia objawów klinicznych i zmian w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na reaktywację zakażenia HBV”,
- „zaleca się aby przed i w trakcie stosowania ofatumumabu badać u pacjentów stężenie elektrolitów, takich jak potas i magnez”.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji: 5 pozytywnych, 1 negatywną, natomiast w jednym dokumencie (*AWMSG 2014*) stwierdzono, iż ze względu na niespełnienie przez produkt kryteriów włączenia nie jest możliwe wydanie rekomendacji.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotną statystycznie przewagę ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem nad monoterapią chlorambucylem w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji. Wskazywano również na podobną skuteczność wnioskowanej technologii oraz rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z monoterapią chlorambucylem, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego (*NICE 2015, PBAC 2014*).

W rekomendacji negatywnej (*pCODR 2015*) zwraca się głównie uwagę na niewielką przewagę ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z chlorambucylem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji oraz na niewystarczającą ilość informacji dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia. Wskazano także na kosztową nieopłacalność technologii.

W trzech rekomendacjach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją:

- *HAS 2015* – wpisanie ofatumumabu na listę leków refundowanych podczas leczenia w warunkach szpitalnych;
- *NCP 2014* – rekomendacja pozytywna zgodnie z przedstawioną ceną;
- *SMC 2015* – ofatumumab dopuszczony w ograniczonym zakresie (dla pacjentów, u których nie rozważa się leczenia bendamustyną i którzy mogą stosować terapię chlorambucylem).

## 13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne		
CLL11	ClinicalTrial_CLL	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010061">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010061</a> (dostęp: czerwiec 2017 r.)
	Goede 2013	Goede V, Fischer K, Busch R, i wsp. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: Results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. <i>Leukemia</i> . 2013;27(5):1172-1174.
	Goede 2013_2	Goede V, Fischer K, Humphrey K, i wsp. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (C b) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2013; 31:15
	Goede 2013_3	Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Head-To-Head Comparison Of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) Versus Rituximab Plus Clb In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Co-Existing Medical Conditions (Comorbidities): Final Stage 2 Results Of The CLL11 Trial. <i>ASCO Annual Meeting</i> , May 31-June 4, 2013, Chicago, IL.
	Goede 2014	Goede V, Fischer K, Busch R, i wsp. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. <i>N.Engl.J.Med</i> . 2014; 370(12): 1101-1110
	Goede 2014_2	Goede V, i wsp. Salvage Therapy with Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) after Treatment Failure of Clb Alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Comorbidities: Results of the CLL11 Study. 56 ASH annual meeting, abstract nr 3327
	Goede 2015	Goede V, Fischer K, Busch R, i wsp. Updated survival analysis from the CLL11 study: Obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> . 2015;125:1733
	Goede 2015_2	Goede V, Fischer K, Enge ke A, i wsp. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. <i>Leukemia accepted article preview</i> 30 January 2015; doi: 10.1038/leu.2015.14
	Hallek 2013	Hallek M, Fischer K, Humphrey K, i wsp. Obinutuzumab (GA101)+chlorambucil (CLB) or rituximab (r) + Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and pre-existing medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (bo21004) phase 3 trial. <i>Hematological Oncology</i> . 2013; 31:114-115
	Wenk 2014	Wenk Andres S, Becker U, Klawitter S, i wsp. Disappearance of B-symptoms in comorbid patients receiving first-line obinutuzumab (GA101)-chlorambucil (G-CLB) or rituximab-chlorambucil (R-CLB) for chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Value in Health</i> . 2014; 17(7):A522
COMPLEMENT 1	ClinicalTrial_Complement	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00748189">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00748189</a> (dostęp: czerwiec 2017 r.)
	Hillmen 2013	Hillmen P, Robak T, Janssens A, i wsp. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of the phase III study Complement 1 (OMB110911). <i>Blood</i> . 2013;122:21
	Hillmen 2014	Hillmen P, i wsp. Improved Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ofatumumab Plus Chlorambucil or Chlorambucil. <i>Value in Health</i> . 2014;17(3): A95
	Hillmen 2014_2	Hillmen P, Pettitt A, Schuh A, i wsp. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Results of the phase III study COMPLEMENT 1 (OMB110911; NCRN-adopted). <i>British Journal of Haematology</i> . 2014; 165: 19-20.
	Hillmen 2015	Hillmen P, Robak T, Janssens A, i wsp. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2015; 9 (385):1873-83
	Hillmen 2016	Hillmen P, Janssens A, Babu KG, i wsp. Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus chlorambucil versus chlorambucil monotherapy in the COMPLEMENT 1 trial of patients with previously untreated CLL. <i>Acta Oncol</i> . 2016; 5:1-6
GREEN		Bosch F, Illmer T, Turgut M, i wsp. Preliminary safety results from the phase IIIb GREEN study of obinutuzumab (GA101) alone or in combination with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Blood</i> . 2014; 124: 21. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905943">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905943</a> (dostęp: czerwiec 2017 r.)
		Stilgenbauer S, Ilhan O, Woszczyk D, i wsp. Safety and efficacy of obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: Subgroup analysis of the green study. <i>Blood</i> . 2015; 126(23): 493
Ladzynski 2015		Ladzynski P, Molik M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. <i>Cancer Treatment Reviews</i> . 2015; 41(2): 77-93.
Offner 2013		Offner F, Panagiotidis P, Afanasyev B, i wsp. Ofatumumab and bendamustine combination therapy in patients with untreated and relapsed chronic lymphocytic leukemia: initial results of the phase II study OMB115991. <i>XV iwCLL Abstracts</i> 2013:4.29 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01520922">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01520922</a> (dostęp: czerwiec 2017 r.)
		Flinn IW, Panayiotidis P, Afanasyev B, i wsp. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. <i>American Journal of Hematology</i> . 2016; 91(9): 900-906
Stadler 2016		Städler N, Shang A, Bosch F i wsp. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Adv Ther</i> . 2016 Aug 17.
<b>Rekomendacje kliniczne i refundacyjne</b>		

AWMSG 2014	All Wales Medicines Strategy Group, Reference No. 984, Appraisal information.
BCSH	Oscier D., Dearden C., Erem E. i wsp., Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia, <i>British Journal of Haematology</i> , 2012, 159, 541–564
ESMO	Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., i wsp., Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv303 eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations, Published: 21 September 2016. Authors: B. Eichhorst <sup>1</sup> , T. Robak <sup>2</sup> , E. Montserrat <sup>3</sup> , P. Ghia <sup>4</sup> , P. Hillmen <sup>5</sup> , M. Hallek <sup>6</sup> & C. Buske <sup>7</sup> , on behalf of the ESMO Guidelines Committee
HAS 2015	Haute Autorite se Sante, Brief summary of the Transparency Committee opinion, Arzerra (ofatumumab), monoclonal antibody, June 2015
NCCN	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2017 – 28 September 2016
NCP 2014	National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland, Ofatumumab (Arzerra, previously untreated chronic lymphocytic leukemia)
NICE 2015	NICE. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance; Published: 2 June 2015
PBAC 2014	Ofatumumab 100 mg/5 mL injection, 5 mL vial, 1 g/50 mL injection, 50 mL vial; Arzerra; GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting.
pCODR 2015	Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report - Ofatumumab (Arzerra) for Chronic Lymphocytic Leukemia. pERC Meeting: November 20, 2014 pERC Reconsideration Meeting: January 15, 2015
PTHiT	Robak T., Hus I., Giannopoulos K., i wsp., Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 47 (2016) 169 – 183
PUO	Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., <i>Przewlekła białaczka limfocytowa</i>
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. Ofatumumab 100mg and 1 000mg concentrate for solution for infusion (Arzerra) SMC No. (1037/15)
<b>Pozostałe publikacje</b>	
Becker 2016	Becker U, et al.: Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. <i>Value in Health</i> 2016 19(4): 374-382
Beusterien 2010	Beusterien KM, et al.: Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010; 8: 50
Blommestein 2016	Blommestein HM, et al.: Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in The Netherlands. <i>Leuk Res</i> . 2016 Nov; 50: 37-45
ChPL Arzerra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra (dostęp dnia 27.04.2017 r.)
ChPL Gazyvaro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra (dostęp dnia 22.05.2017 r.)
Ferguson 2008	Ferguson J, et al.: Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukemia (CLL). 11th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; November 20-24, 2008. Philadelphia
Herring 2016	Herring W, et al.: Cost Effectiveness of Ofatumumab Plus Chlorambucil in First-Line Chronic Lymphocytic Leukaemia in Canada. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Jan; 34(1): 77-90
Knauf 2009	Knauf WU, et al.: Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2009; 27: 4378-84
Kosmas 2015	Kosmas CE, et al.: Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2015 May; 56(5): 1320-6
Lachaine 2016	Lachaine J, Kouroukis CT: Economic evaluation of bendamustine plus rituximab in the firstline treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Value in Health</i> 2016; 19: 3 (A248)
NICE 2015	NICE. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance; Published: 2 June 2015
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
PBAC 2014	Ofatumumab 100 mg/5 mL injection, 5 mL vial, 1 g/50 mL injection, 50 mL vial; Arzerra; GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting.
pCODR 2015	Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report - Ofatumumab (Arzerra) for Chronic Lymphocytic Leukemia. pERC Meeting: November 20, 2014 pERC Reconsideration Meeting: January 15, 2015
Pearson 2015	Pearson IV, et al.: Cost-effectiveness of ofatumumab plus chlorambucil in first-line chronic lymphocytic leukemia in the united kingdom. <i>Value in Health</i> 2015; 18: 7
Reyes 2014	Reyes C., Gzauskas G., Becker U., Moreno S., Veenstra D.L. Cost-effectiveness analysis of obinutuzumab versus ofatumumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Blood</i> 2014; 124: 21
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. Ofatumumab 100mg and 1 000mg concentrate for solution for infusion (Arzerra) SMC No. (1037/15)
Soini 2016	Soini E, et al.: Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. <i>Clin Ther</i> . 2016 Apr; 38(4): 889-904

Szczekliak 2016	Interna Szczekliaka 2016, Gajewski P. (red. prowadzący), Rozdział G. Nowotwory limfoproliferacyjne, aut.: Warzocha K., Robak T., Meder nJ. Dmoszyńska A., 2.1. Przewlekła białaczka limfocytowa (str. 1768-1773), Medycyna Praktyczna, Kraków, 2016
Tablice trwania życia 2015	Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2015. Warszawa 2016
Tolley 2013	Tolley K, et al.: Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Health Econ. 2013 Oct; 14(5): 749-59
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0; Warszawa 2016
<b>Strony internetowe</b>	
strona EMA: <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a> (data dostępu: 07.06.2017 r.)	

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.
- Załącznik 2. ██████████: Analiza problemu decyzyjnego; *Arzerra (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną*; Kraków, styczeń 2017 r.
- Załącznik 3. ██████████: Analiza kliniczna; *Arzerra (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną*; Kraków, styczeń 2017 r.
- Załącznik 4. ██████████: Analiza ekonomiczna; *Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Arzerra (ofatumumab) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD 10: C91.1) w ramach programu lekowego w warunkach polskich*; Kraków, styczeń 2017 r.;
- Załącznik 5. ██████████: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; *Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Arzerra (ofatumumab) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD 10: C91.1) w ramach programu lekowego*; Kraków, styczeń 2017 r.