



Rekomendacja nr 44/2017

z dnia 13 lipca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do
infuzji; 20 mg/ ml; 3 fiołki 5 ml+2 zestawy drenów przedłużających,
EAN 5909990764402; Arzerra, ofatumumab, koncentrat do
sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 1 fiol. 50 ml+2 zestawy
drenów przedłużających, EAN 5909990842124, w ramach programu
lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej
ofatumumabem (ICD-10: C91.1)"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 3 fiołki 5 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990764402;
- Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 1 fiol. 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990842124,

w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest zasadne.

Warto zaznaczyć, że obecnie brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych jednoznacznie wskazujących na przewagę któregośkolwiek z dostępnych produktów leczniczych stosowanych w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Dostępne wyniki w zakresie analizy klinicznej opierają się na porównaniu pośrednim wnioskowanej technologii (ofatumumab) i komparatora (obinutuzumab). Należy podkreślić, iż w rezultacie oceny skuteczności stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OFA+CHL) w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHL) nie wykazano przewagi ocenianej



technologii nad komparatorem, wykazano natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie kilku znaczących punktów końcowych, tj. czasu przeżycia wolnego od progresji, całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie, odsetka odpowiedzi częściowej na leczenie, ryzyka zgonu, przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń. Ponadto, nie stwierdzono istnienia istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego. W analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono wyraźnej przewagi ocenianej technologii nad komparatorem. Analiza wskazuje na lepsze lub takie same wyniki uzyskane w grupie OFA+CHL w porównaniu z OBI+CHL w punktach końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa, jednakże przewaga OFA nad komparatorem dotyczy w głównej mierze nieciężkich zdarzeń niepożądanych. Na niekorzyść ocenianej technologii przemawia natomiast większe ryzyko wystąpienia sepsy jako ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Tym samym trudno wskazać, że korzyści ze stosowania OFA+CHL przewyższają ewentualne ryzyko z tym związane.

Polskie i międzynarodowe rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przedstawiają różne schematy postępowania w zależności od kilku czynników, z których najważniejsze to stwierdzenie, czy pacjent był wcześniej leczony, obecność lub brak chorób współistniejących oraz delecji 17p/mutacji TP53. Większość wytycznych wskazuje możliwość zastosowania chlorambucylu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20. Wytyczne wymieniają przeciwciała monoklonalne tj. obinutuzumab, rytuksymab oraz ofatumumab, najczęściej bez wskazywania preferencji stosowania któregośkolwiek z nich.

Wyniki analizy ekonomicznej sugerują, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego jest tańsze zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, jednakże przynosi słabsze efekty (mniejsze QALY) niż terapia z wykorzystaniem komparatora (obinutuzumabu).

Oceniając wpływ wnioskowanej technologii na budżet płatnika można oszacować, że proponowana przez wnioskodawcę cena produktu leczniczego Arzerra w ocenianym programie lekowym może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w zakresie od 2,38 mln zł do [redacted] rocznie. Należy jednak zauważyć, że oszczędności wynikające z zastosowania wnioskowanej technologii wykazywane przy uwzględnieniu RSS, mogą w rzeczywistości być mniejsze, ponieważ dla komparatora, produktu leczniczego Gazyvaro, nie uwzględniono w analizie ekonomicznej ewentualnego RSS. Mając na uwadze opinię Rady, warto wskazać, że zaproponowany instrument podziału ryzyka wydaje się niewystarczający, a cena poszczególnych postaci handlowych powinna być jeszcze obniżona.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych w większości pozytywnie odniesiono się do produktu leczniczego Arzerra wskazując na istotną statystycznie przewagę ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem nad monoterapią chlorambucylem w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji. Jednakże odnaleziono także rekomendację negatywną, w której zwraca się uwagę na niewielką przewagę ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z monoterapią chlorambucylem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji oraz na niewystarczającą ilość informacji dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia. Należy zaznaczyć w tym miejscu, że wytyczne wskazują tę opcję terapeutyczną (chlorambucyl w monoterapii) wyłącznie dla pacjentów w stosunkowo złym stanie klinicznym, wobec czego nie powinna stanowić ona punktu odniesienia dla oceny

efektywności klinicznej ofatumumabu w szerokiej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym planuje się utworzenie nowego programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)" oraz odrębnej grupy limitowej. Zaproponowane rozwiązanie wydaje się niezasadne z uwagi na fakt, że obecnie w Polsce funkcjonuje już program lekowy, w ramach którego leczeni są pacjenci chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową (B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C 91.1)”). Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej powinno odbywać się w ramach jednego programu lekowego z dostępnymi wszystkimi możliwymi opcjami terapeutycznymi.

Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji dostrzega ewentualną możliwość finansowania ocenianej technologii, przy jej uwzględnieniu w wielolekowym programie, ale wyłącznie w zawężonej populacji, obejmującej pacjentów z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny lub po nieskuteczności terapii obinutuzumabem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 3 fiołki 5 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990764402 z ceną zbytu netto w wysokości [redacted] zł;
- Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 1 fiol. 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990842124 z ceną zbytu netto w wysokości [redacted] zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)". Wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL, kod ICD-10: C91.1) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów, które występują we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

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

Według danych przekazanych przez NFZ (z dnia 19.06.2017 r.) pacjenci w wieku powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem ICD-10: C91.1 (PBL) to odpowiednio: 14 622 osób w 2014 roku, 15 668 osób w 2015 roku, 16 965 osób w 2016 roku oraz 13 406 osób w 2017 roku (dane za okres styczeń-maj), co wskazuje na tendencję wzrostową w zachorowaniach.

Według danych NFZ, w programie lekowym B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)” finansowanym ze środków publicznych od lipca 2016 roku, 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).

Alternatywna technologia medyczna

Polskie rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przedstawiają różne schematy postępowania w zależności od kilku czynników. Podstawową kwestią jest stwierdzenie faktu, czy pacjent był wcześniej leczony. Następnie 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. Dodatkowym ważnym czynnikiem wpływającym na wybór metody leczenia jest obecność delecji 17p/mutacji TP53, która koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn.

W przypadku osób z chorobami współistniejącymi (CRS>6 i/lub klirens kreatyniny <70 ml/min) oraz z brakiem delecji 17p lub mutacji TP53 zaleca się:

- chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 (wytyczne wymieniają: obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab);
- chlorambucyl w monoterapii lub cyklofosfamid w monoterapii (u chorych w bardzo zaawansowanym wieku, złym stanie ogólnym, przy braku możliwości zastosowania leków drogą dożylną).

W przypadku osób z chorobami współistniejącymi oraz z delecją 17p lub mutacją TP53 zaleca się:

- ibrutynib;
- idelalizyb + rytuksymab;
- chlorambucyl + przeciwciało monoklonalne anti-CD20;
- chlorambucyl.

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, cyklophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum hydrochloridum, etoposidum, fludarabinum phosphas, idarubicini hydrochloridum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vinblastinum sulfas oraz vincristinum sulfas. 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 ocenianego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10 C91.1)” oraz takie same kryteria kwalifikacji. Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro) stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem jest rozpatrywany przez wnioskodawcę jako jedyny komparator dla ocenianej technologii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Arzerra zawiera substancję czynną ofatumumab (OFA). OFA jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygeny CD20, co indukuje rekrutację i aktywację układu dopełniacza na powierzchni komórki i prowadzi do cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, a w rezultacie do lizy komórek guza. Produkt leczniczy Arzerra występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Arzerra jest zarejestrowany we wskazaniach:

- uprzednio nieleczona PBL – produkt leczniczy Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną (BEN) jest wskazany w leczeniu pacjentów z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną (FLU);
- nawrotowa postać PBL – produkt leczniczy Arzerra jest wskazany w leczeniu skojarzonym z fludarabiną i cyklofosfamidem u pacjentów z nawrotową postacią PBL;
- PBL oporna na leczenie – produkt leczniczy Arzerra wskazany jest w leczeniu pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+ spełniających łącznie wszystkie poniższe warunki:

- wiek 18 lat i powyżej;
- brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;
- przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny;
- parametry:
 - klirens kreatyniny CrCL >30ml/min. oraz <70 ml/min., lub
 - liczba punktów w skali CIRS >6;
- stan sprawności według WHO: 1;
- obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia;
- 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.

Wskazanie zaproponowane w PL obejmujące leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną koresponduje z zarejestrowanym wskazaniem dotyczącym uprzednio nieleczonych PBL. Należy jednak zauważyć, że wskazanie określone kryteriami kwalifikacji do ocenianego programu lekowego jest szersze względem wskazania zarejestrowanego, zgodnego z treścią ChPL Arzerra oraz wskazania określonego we wniosku refundacyjnym gdyż obejmuje dodatkowo osoby z przeciwwskazaniami do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej tj. ofatumumabu w porównaniu z obinutuzumabem przeprowadzono w oparciu o 2 pierwotne badania kliniczne

spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla danego problemu decyzyjnego. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ofatumumab i obinutuzumab dla porównania pośredniego wykorzystano wspólny komparator w postaci chlorambucylu:

- badanie o akronimie COMPLEMENT 1 – 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:
 - typ badania: prospektywne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne, 3 fazy, wieloośrodkowe (109 ośrodków w 16 krajach);
 - hipoteza: brak danych (wnioskodawca założył, że było to badanie typu superiority);
 - populacja: liczba pacjentów: grupa badana OFA + CHL: n=221 osób, grupa kontrolna CHL: n=226 os;
 - interwencje:
 - 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);
 - CHL: 10 mg/m² w dniach 1-7 każdego cyklu (28-dniowy cykl, max. 12 cykli, doustnie);
 - okres obserwacji: maksymalnie 54 miesiące (mediana =29,3);
 - ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko wysokie - zaślepienie personelu/pacjenta, ryzyko niskie - alokacja pacjentów, utajenie alokacji, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, niekompletność danych, selektywne raportowanie;
- badanie o akronimie CLL11 – badanie kliniczne dotyczące zastosowania obinutuzumabu (OBI) zastosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem (CHL), w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni:
 - typ badania: prospektywne, randomizowane, otwarte badanie kliniczne, 3 fazy, wieloośrodkowe (189 ośrodków w 26 krajach);
 - hipoteza: brak danych (wnioskodawca założył, że było to badanie typu superiority);
 - populacja: liczba pacjentów: grupa OBI + CHL: n=238 osób, grupa rytuksymab + CHL: n=233 osób, grupa CHL: n=118 osób;
 - interwencje:
 - OBI 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);
 - CHL: 0,5 mg/kg masy ciała w dniu 1 i 15 dniu każdego 28 dniowego cyklu (doustnie);
 - Rytuksymab (nie przedstawiono wyników);
 - okres obserwacji: 39 miesięcy (mediana: 22,8 miesiąca) lub 48 miesięcy;
 - ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko wysokie - zaślepienie personelu/pacjenta, ryzyko niskie - alokacja pacjentów, selektywne raportowanie, ryzyko niejasne - utajenie alokacji, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, niekompletność danych.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 2 badań o niższej wirygodności tj. jednoramienne badania prospektywne dotyczące stosowania:

- ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (Offner 2013) oraz
- obinutuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (w tym z chlorambucylem) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (GREEN).

Powyższe badania zostały opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne, poster lub dane z rejestru badań klinicznych oraz dotyczyły szerszej niż oceniana populacji tj. także pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową. Badania te nie porównywały bezpośrednio ocenianej interwencji i komparatora. W związku z powyższym ostatecznie ich wyniki nie zostały uwzględnione w niniejszej rekomendacji.

Skuteczność kliniczna

W wyniku porównania pośredniego OFA+CHL vs OBI+CHL nie odnotowano istotnych statystycznie różnic na korzyść ocenianej interwencji w zakresie ocenianych punktów końcowych.

W wyniku porównania pośredniego OFA+CHL vs OBI+CHL odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji w zakresie następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolnego od progresji, który był krótszy w grupie ocenianego leku zarówno w ocenie badacza jak i ocenie niezależnego komitetu (ang. independent review committee, IRC) – hazard względny (ang. hazard ratio, HR) wynosił:
 - w ocenie IRC dla okresu obserwacji 39 miesięcy: HR (95% CI) = 3,00 (2,00; 4,49), $p < 0,001$;
 - w ocenie badacza dla okresu obserwacji 48 miesięcy: HR (95% CI) = 3,22 (2,28; 4,56), $p = 0,001$;
 - w ocenie badacza dla okresu obserwacji 39 miesięcy: HR (95% CI) = 3,22 (2,21; 4,69), $p < 0,001$;

Wszystkie z powyższych okresów obserwacji dla punktu końcowego PFS, są podane dla badania CLL11.

- odpowiedź na leczenie:
 - całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR), którego szansa uzyskania była mniejsza o 71% w przypadku stosowania ocenianej interwencji – iloraz szans (ang. odds ratio, OR) wynosił OR (95% CI) = 0,29 (0,15; 0,56), $p < 0,001$
 - odsetek odpowiedzi częściowej (ang. partial response rate, PRR), którego szansa uzyskania była mniejsza o 62% - OR (95% CI) = 0,38 (0,21; 0,71), $p < 0,01$
- czas do wdrożenia następnej terapii, który był krótszy w grupie ocenianego leku - hazard względny wynosił HR (95%CI) = 2,04 (1,28; 3,25), $p = 0,026$
- zgon:
 - odnotowano większe ryzyko zgonu w grupie otrzymującej oceniany lek - hazard względny wynosił HR (95% CI) = 2,22 (1,06; 4,67), $p = 0,0356$
 - W badaniu COMPLEMENT 1 odnaleziono 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, które było krótsze w grupie przyjmującej oceniany lek - hazard względny wynosił HR (95%CI) = 2,74 (1,90; 3,93), $p < 0,0001$

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OFA+CHL a OBI+CHL w odniesieniu do punktów końcowych:

- całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS):
 - odsetek całkowitego czasu przeżycia - hazard względny wynosił HR (95% CI) = 1,94 (0,99; 3,77), p=0,052
 - Dodatkowo warto podkreślić, że w badaniu COMPLEMENT 1, porównując wyniki dla grupy OFA+CHL oraz grupy stosującej CHL w monoterapii, nie stwierdzono istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (hazard względny wynosił HR (95% CI) = 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 (hazard względny HR (95% CI) = 0,47 (0,29; 0,76), p=0,0014).
- odpowiedź na leczenie:
 - odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. complete response rate, CRR) - iloraz szans OR (95% CI)=0,18 (0,01; 3,85), p>0,05
- ujemna choroba resztkowa w szpiku kostnym - ryzyko względne (ang. risk ratio, RR) wyniosło RR=0,82 (95% CI) (0,01; 46,15), p>0,05
- jakość życia - ocena w zakresie ogólnego stanu zdrowia oraz zmęczenia; okres obserwacji wynosił około 4 miesiące (zmiana obserwowana w pierwszym dniu 4 cyklu względem wartości początkowych).

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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność praktyczną ocenianej interwencji z wybranym komparatorem.

Bezpieczeństwo

W wyniku porównania pośredniego OFA+CHL vs OBI+CHL odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie ocenianych punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane:
 - mniejsze o 78% ryzyko wystąpienia trombocytopenii w grupie otrzymującej oceniany lek - ryzyko względne RR (95% CI) = 0,27 (0,12; 0,61), p<0,01
 - mniejsze o 82% ryzyko wystąpienia trombocytopenii stopnia ≥ 3 - ryzyko względne RR (95% CI) = 0,18 (0,06; 0,59), p<0,01
- nieciężkie zdarzenia niepożądane:
 - mniejszym ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - nieciężkie zdarzenia niepożądanych ogółem – mniejsze o 19% ryzyko względne RR (95% CI) = 0,81 (0,68; 0,96), p=0,018
 - trombocytopenia – mniejsze o 72% ryzyko względne RR (95% CI) = 0,28 (0,12; 0,62), p=0,002

W wyniku porównania pośredniego OFA+CHL vs OBI+CHL odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji w zakresie następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane:
 - większe ryzyko wystąpienia sepsy - ryzyko względne wynosiło RR (95% CI) = 45,44 (1,10; 1870,22), p=0,044
- nieciężkie zdarzenia niepożądane:
 - większe ryzyko wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - wymioty - ryzyko względne RR (95% CI) = 2,43 (1,00; 5,91), p<0,05
 - duszności - ryzyko względne RR (95% CI) = 8,35 (2,26; 30,85), p<0,05

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OFA+CHL a OBI+CHL w odniesieniu do punktów końcowych:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane
- zdarzenia niepożądane:
 - mniejsze ryzyko wystąpienia: neutropenii, neutropenii stopnia ≥ 3 , anemii, anemii stopnia ≥ 3 i infekcji stopnia ≥ 3
 - podobne ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem i dwukrotnie mniejsze ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem ≥ 3 stopnia
- ciężkie zdarzenia niepożądane:
 - większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, neutropenia z gorączką, gorączka i zapalenie płuc
 - mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: neutropenia, anemia, reakcje związane z wlewem i rak podstawnokomórkowy
- nieciężkie zdarzenia niepożądane:
 - większe ryzyko wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: nudności, zmęczenie, gorączka, biegunka, zaparcia i kaszel
 - mniejsze ryzyko wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych, tj.: anemia i reakcje związane z wlewem

Profil bezpieczeństwa oceniono pod względem występowania zdarzeń niepożądanych, jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych oraz jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 występujących u co najmniej 2% (COMPLEMENT 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów z którejkolwiek z grup. Zaś w przypadku nieciężkich zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup.

Informacje zawarte na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo

Na stronach URPL, EMA oraz FDA odnaleziono następujące komunikaty i inne dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Arzerra:

- URPL – odnaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab) i ryzyka ciężkich, w tym zakończonych zgonem, reakcji związanych z infuzją oraz zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem.

- W komunikacie informuje się o wystąpieniu przypadku ciężkiej reakcji związanej z infuzją zakończoną zgonem, podczas podawania pierwszej dawki ofatumumabu u 71-letniego pacjenta leczonego z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej, u którego nie stwierdzono współistniejącej choroby serca.
- Z powodu zaobserwowania przypadków zakażenia i reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi CD20, zgodnie z zaktualizowanymi wytycznymi, zaleca się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku zakażenia tym wirusem u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem. U pacjentów z aktywnym/aktualnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B nie należy rozpoczynać terapii ofatumumabem. U pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (ale bez stwierdzonego aktywnego/aktualnego procesu chorobowego) należy zasięgnąć opinii specjalisty w zakresie terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B odnośnie obserwacji i ewentualnego rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. U pacjentów, u których w trakcie leczenia ofatumumabem dojdzie do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, należy niezwłocznie przerwać leczenie ofatumumabem i jakąkolwiek towarzyszącą chemioterapią i rozpocząć właściwe leczenie.
- EMA – odnaleziono Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa oraz raport dotyczący produktu leczniczego Arzerra.
 - W streszczeniu w zakresie bezpieczeństwa ofatumumabu, wśród najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Arzerra (obserwowanych u więcej niż 1 pacjenta na 10) wymieniono: zakażenie dolnych dróg oddechowych (zakażenie płuc, takie jak zapalenie płuc), zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienie), neutropenia (niski poziom neutrofilii, rodzaju białych krwinek), niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek), nudności (mdłości), gorączka i wysypka.
 - Leczenie produktem Arzerra może prowadzić również do reakcji niepożądanych na wlew, szczególnie podczas pierwszego wlewu, dlatego też powinien być dostępny sprzęt do reanimacji.
 - W raporcie przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa ofatumumabu w oparciu o dane kliniczne uzyskane od 2603 pacjentów onkologicznych, w tym od 1555 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową stosujących ofatumumab w ramach badań klinicznych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi była: neutropenia, kaszel, infekcje górnego układu oddechowego, reakcje związane z wlewem oraz gorączka.
 - Nie stwierdzono zależności profilu bezpieczeństwa ofatumumabu od wieku, płci, rasy czy też masy ciała pacjentów.
 - Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje i zarażenia pasożytnicze.
- FDA – odnaleziono trzy raporty zawierające ostrzeżenia dotyczące stosowania ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra) oraz ulotkę dla pacjenta zawierające najważniejsze informacje o leku.
 - W dwóch raportach przedstawiono ostrzeżenia przed możliwością reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B podczas stosowania ofatumumabu. W celu obniżenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B zaleca się przeprowadzenie badań przesiewowych pod kątem infekcji tym wirusem u wszystkich pacjentów oraz uważne

monitorowanie pacjentów, którzy byli zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B. W przypadku reaktywacji wirusa należy zaprzestać leczenia ofatumumabem i wdrożyć odpowiednią terapię przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B.

- W trzecim raporcie (obok ostrzeżeń przed możliwością reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B) znalazły się także ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia: zespołu rozpadu guza, wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.
- W ulotce dla pacjenta dotyczącej ofatumumabu wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymieniono: neutropenię, zapalenie płuc, gorączkę, kaszel, biegunkę, anemię, zmęczenie, duszność, wysypkę, nudności, zapalenie oskrzeli oraz infekcje górnych dróg oddechowych. W ulotce zawarto również ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia w trakcie leczenia ofatumumabem reakcji związanych z wlewem, zespołu rozpadu guza oraz cytopenii.

Ponadto odnaleziono raport Health Canada zawierający informację skierowaną do pracowników opieki zdrowotnej dotyczącej pozwolenia na stosowanie ofatumumabu (Arzerra) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na fludarabinę i alemtuzumab. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymieniono: kaszel, gorączkę, niedokrwistość, biegunkę, neutropenię, zmęczenie, duszność, zapalenie płuc, dreszcze, nudności, wysypkę, zapalenie oskrzeli, ból pleców, infekcje górnych dróg oddechowych. Zwrócono także uwagę na możliwość wystąpienia w trakcie leczenia ofatumumabem: reakcji związanych z wlewem, zespołu rozpadu guza, zdarzeń sercowonaczyniowych, niedrożności jelit, infekcji, zakażenia lub reaktywacji infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B oraz postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.

Informacje zawarte w ChPL produktu leczniczego Arzerra

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Arzerra, działania niepożądane występujące bardzo często (tj. $\geq 1/10$) to:

- 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;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: gorączka.

W ChPL wnioskowanej technologii medycznej znajdują się także specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania:

- 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 ich 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 sód.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- 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; ponadto badania w przypadku niektórych punktów końcowych różniły się między sobą z zakresie ich definicji lub osoby przeprowadzającej ocenę danego punktu końcowego; warto także mieć na uwadze, że już z samą metodą związane jest pewne ryzyko błędu wynikające z charakteru porównania, natomiast wysoka heterogeniczność prób klinicznych obniża dodatkowo wiarygodność wnioskowania na podstawie porównania pośredniego;
- 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;
- brak badań klinicznych (zarówno randomizowanych jak i badań o niższej wiarygodności) porównujących bezpośrednio ofatumumab z wybranym komparatorem obinutuzumabem w analizowanej populacji pacjentów; wykonano porównanie pośrednie, które z uwagi na sposób jego przeprowadzania związane jest z ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego;
- 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;
- brak jest badań porównawczych dla skojarzenia OFA+BEN (opcja dostępna w ramach wnioskowanego programu lekowego);

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji, są węższe niż populacja objęta ocenianym programem lekowym (tj. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną vs osoby z przeciwwskazaniem do leczenia schematami opartymi na pełnej dawce fludarabiny) natomiast są zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym oraz wskazaniem z wniosku refundacyjnego;
- w analizie uwzględniono abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów, mające mniejszą wartość dowodową.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS),

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy konsekwencji kosztów. W ramach niektórych przyjętych scenariuszy analizy wrażliwości zastosowano analizę kosztów-efektywności (ang. cost effectiveness analysis, CEA) oraz analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis, CMA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ + pacjent), aczkolwiek nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego istotnego z perspektywy świadczeniobiorcy, zatem uzyskane wyniki są tożsame dla obydwu perspektyw. Zastosowano dożywotni horyzont czasowy (25 lat).

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 PBL, 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.

Przeprowadzono obliczenia aktualizujące uwzględniające korektę błędów w modelu oraz zaktualizowane koszty leczenia kolejnych linii działań niepożądanych.

Wyniki analizy ekonomicznej, po uwzględnieniu poprawek Agencji, wskazują, że 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: ██████████). Warto mieć na uwadze, iż w przypadku, gdy wnioskowana technologia jest tańsza i generuje mniejszą ilość QALY niż komparator, wartość współczynnika ICER wskazuje kwotę oszczędności za utracony efekt.

Konkluzje wynikające z analizy wrażliwości są zbieżne z wnioskami z analizy podstawowej poza dwoma wariantami (wariant SA 08 i wariant SA 09), w których przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis, CMA). Największy wpływ na oszacowaną wartość ICER mają parametry związane z:

- długością horyzontu czasowego;
- przyjętymi wagami użyteczności;
- niepewnością strukturalną modelu;

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).

Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z przyjętych założeń, spośród których najważniejsze dotyczy braku możliwości bezpośredniego porównania skuteczności ofatumumabu i obinutuzumabu oraz istotnych ograniczeń porównania pośredniego z wykorzystaniem wyników badań klinicznych COMPLEMENT 1 i CLL11, co wymusiło realizację analizy z uwzględnieniem 10 wariantów różniących się założeniami oraz sposobem implementacji i charakterem wykorzystanych w modelowaniu parametrów skuteczności.

Dodatkowo na wiarygodność oszacowań wpływają następujące czynniki:

- zgodnie z wnioskowanym programem lekowym ofatumumab stosowany jest w połączeniu z chlorambucylem lub bendamustyną. Natomiast 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.

Ponadto na niepewność oszacowań wpływają następujące czynniki:

- populacja uwzględniona w analizie ekonomicznej 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.

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

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

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: ██████████ zł);
- Arzerra 3x100 mg: 4 198,21 zł (z RSS: ██████████ zł).

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

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: ██████████ zł);
- Arzerra 3x100 mg: 1 838,25 zł (z RSS: ██████████ zł).

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)” przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2018-2020 w ramach

scenariusza istniejącego (brak refundacji leku Arzerra w ocenianym programie lekowym) oraz nowego (lek Arzerra stosowany w programie lekowym zostanie objęty refundacją).

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

Populacja osób stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym została oszacowana na poziomie (wariant min-maks): [] osób w pierwszym, [] w drugim i [] osoby w trzecim roku refundacji. Populacja docelowa jest szersza niż tutaj wskazana.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Arzerra w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1 spowoduje zmniejszenie wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych określonych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego na podstawie obliczeń własnych Agencji (z zastosowaniem modelu wnioskodawcy, po poprawieniu błędu w formule modelu oraz uwzględnieniu cen z obwieszczenia MZ opublikowanego po dniu złożenia wniosku) odpowiednio o:

- 2,38 mln zł, 2,56 mln zł oraz 2,63 mln zł w kolejnych latach horyzontu analizy w wariacie bez uwzględnienia RSS oraz
- [] w kolejnych latach horyzontu analizy w wariacie z uwzględnieniem RSS

w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. 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.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące:

- cen progowych wnioskowanej technologii (zmiana kosztów inkrementalnych w zakresie od -96% do +1 862% w stosunku do stanu podstawowego) oraz
- przyjęcie liczebności populacji docelowej na podstawie liczby świadczeń szpitalnych grupy L26 (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. $\leq 144\%$).

W przypadku pozostałych analizowanych wariantów odnotowano zmiany kosztów inkrementalnych o maksymalnie $\pm 64\%$ względem analizy podstawowej.

Ograniczenia analizy

Wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest także uzależniona od następujących aspektów:

- brak uwzględnienia w obliczeniach ewentualnego RSS dla produktu leczniczego Gazyvaro stanowiącego komparator dla ocenianego leku Arzerra, co może spowodować, że oszczędności z zastosowania wnioskowanej technologii wykazywane przy uwzględnieniu RSS w rzeczywistości mogą być mniejsze.

Na niepewność oszacowań analizy mają wpływ następujące czynniki:

- przybliżenia w oszacowaniu wielkości populacji docelowej spowodowane faktem, że zaproponowana populacja jest zgodna z zapisami ocenianego programu lekowego, ale szersza niż wskazana we wniosku refundacyjnym oraz ChPL Arzerra;
- pozostałe ograniczenia wskazane w ramach analizy ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy proponowany RSS

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z propozycją wnioskodawcy, produkt leczniczy Arzerra (ofatumumab) ma być finansowany w ramach istniejącego programu lekowego (PL) Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” z uwzględnieniem niezbędnych modyfikacji. Zasadne jest zwrócenie uwagi na fakt, że treść zaproponowanego PL nie obejmuje schematu leczenia obinutuzumabem, zatem modyfikacja programu lekowego B.79 spowodowałaby wyłączenie możliwości terapii obinutuzumabem.

Należy zaznaczyć, że kryteria kwalifikacji wymienione w ocenianym programie lekowym zakładają szerszą populację niż wskazanie zarejestrowane dla produktu leczniczego Arzerra oraz wskazanie z wniosku refundacyjnego. PL zakłada kwalifikowanie osób z przeciwwskazaniami do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny podczas gdy wskazania zarejestrowane w ChPL Arzerra oraz wymienione we wniosku refundacyjnym obejmują osoby niekwalifikujące się do leczenia fludarabiną.

Ponadto podkreślenia wymaga fakt, że program dopuszcza stosowanie OFA z bendamustyną, jednak nie przedstawiono wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i tym samym zasadność wdrożenia tego rodzaju terapii. Połączenie tych interwencji nie jest również wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej dla ocenianego wskazania.

Odnosząc się do badań diagnostycznych, które mają być wykonywane przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w ramach programu lekowego i porównując je z wymienionymi w ChPL Arzerra należy podkreślić, iż w zapisach PL nie ujęto następujących badań:

- obserwacja pacjentów ze stwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV w celu wykrycia objawów klinicznych i zmian w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na reaktywację zakażenia HBV podczas leczenia produktem Arzerra oraz przez 6-12 miesięcy po podaniu ostatniej infuzji;
- badanie stężenia elektrolitów, takich jak potas i magnez zalecane przed i w trakcie stosowania ofatumumabu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedstawionej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych nie wykazano wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych). W związku z powyższym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, nie przedłożono analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych, tym 3 międzynarodowe i 2 polskie, dotyczących postępowania z chorymi na przewlekłą białaczkę limfocytową:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 – USA:
 - 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, zaleca (w preferowanej kolejności): obinutuzumab + chlorambucyl, ibrutynib, ofatumumab + chlorambucyl, rytuksymab + chlorambucyl, obinutuzumab, rytuksymab, chlorambucyl;
 - 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 zaleca (w preferowanej kolejności): obinutuzumab + chlorambucyl, ibrutynib, ofatumumab + chlorambucyl, rytuksymab + chlorambucyl, bendamustyna ± rytuksymab, obinutuzumab, chlorambucyl, rytuksymab;
 - w pierwszej linii leczenia, w przypadku osób z obecnością delecji 17 lub mutacji TP53 zaleca (w preferowanej kolejności): ibrutynib, metylprednizolon w wysokiej dawce + rytuksymab, obinutuzumab + chlorambucyl, alemtuzumab ± rytuksymab;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 – Europa:
 - w przypadku osób z istotnymi chorobami współistniejącymi oraz z brakiem delecji 17p lub mutacji TP53 w ramach leczenia 1. linii zaleca podawanie: chlorambucyl + przeciwciało anty-CD20 (wytyczne wymieniają: rytuksymab, ofatumumab, obinutuzumab); ibrutynib (w przypadku jego dostępności może być rozważony jako alternatywa dla schematów opartych na chlorambucylu);
 - w przypadku osób z istotnymi chorobami współistniejącymi oraz z delecją 17p lub mutacją TP53 w ramach leczenia 1. linii zaleca podawanie: ibrutynibu (idelalysib+rytuksymab jedynie w przypadku gdy chory ma przeciwwskazania do ibrutynibu);
- British Committee for Standards in Hematology (BCSH) 2012 – Wielka Brytania:
 - w przypadku pacjentów niemogących być zakwalifikowanymi do leczenia schematem FCR (fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab), z brakiem obecności mutacji TP53, zaleca: podawanie chlorambucylu lub bendamustyny;
 - zalecane jest zachęcanie pacjentów do uczestniczenia w badaniach klinicznych z użyciem chlorambucylu lub bendamustyny w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20;
 - w wytycznych nie wskazano rekomendacji dla pacjentów niemogących być zakwalifikowanymi do leczenia schematem FCR z obecnością mutacji TP53.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii (PTHiT) oraz Polskiej Unii Onkologii (PUO) wskazują, że przy wyborze leczenia ważne jest uwzględnienie czynników, tj. m.in.: stan zaawansowania klinicznego, stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, czynniki rokownicze i cele terapeutyczne oraz obecność lub brak delecji 17p/mutacji TP53. Dodatkowo wytyczne PUO wskazują, że pacjenci u których rozpoczyna się leczenie powinni spełniać kryteria International Workshop on Chronic Lymphocytic.

PTHiT w przypadku osób z chorobami współistniejącymi (CIRS>6 i/lub klirens kreatyniny <70 ml/min) oraz z brakiem delecji 17p lub mutacji TP53 zaleca:

- chlorambucyl + przeciwciało anty-CD20 (wytyczne wymieniają: obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab);
- chlorambucyl w monoterapii lub cyklofosfamid w monoterapii (u chorych w bardzo zaawansowanym wieku, złym stanie ogólnym, przy braku możliwości zastosowania leków drogą dożylną).

Natomiast w przypadku osób z chorobami współistniejącymi oraz z delecją 17p lub mutacją TP53 PTHiT zaleca:

- ibrutynib;
- idelalizy + rytuksymab;
- chlorambucyl + przeciwciało monoklonalne anty-CD20;
- chlorambucyl.

Wg wytycznych PUO 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:

- chlorambucylu (10 mg/m²/dzień w dniach 1.-7. co 4 tygodnie, przez 6-12 miesięcy);
- zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR-Lite lub FC;
- bendamustyny w monoterapii;
- fludarabiny w monoterapii;
- ograniczenie leczenia do terapii objawowej.

Ponadto wytyczne PUO wskazują, że:

- obecnie trwają próby poprawienia wyników immunochemioterapii w przewlekłej białaczce limfocytowej z wykorzystaniem innych niż rytuksymab przeciwciał monoklonalnych (ofatumumab – 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);
- innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych w komórkach białaczkowych, których przykładem jest inhibitor kinazy cyklozależnej (flavopiridol) lub inhibitory kinaz zależnych od BCR, w tym zwłaszcza kinazy Brutona (ibrutynib).

Warto podkreślić, że prawie wszystkie z odnalezionych wytycznych (NCCN, ESMO, BCSH, PUO) nie zalecają leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej znajdującej się we wczesnym stadium, nie objawowej lub nie wykazującej aktywności. W powyższych przypadkach zaleca się obserwację pacjenta.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji pozytywne i 1 rekomendację negatywną oraz 1 dokument stwierdzający, iż ze względu na niespełnienie przez produkt kryteriów włączenia nie jest możliwe wydanie rekomendacji:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 – Francja: rekomendacja pozytywna, warunkowa; wskazanie: OFA+CHL/BEN w leczeniu PBL u osób wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do terapii FLU; uzasadnienie: nie wykazano korzyści klinicznych (OFA+CHL vs CHL – 9 miesięcy dłuższy PFS, brak różnic w OS). Wymagany jest specjalny nadzór w trakcie stosowania OFA;

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015 – Wielka Brytania: rekomendacja pozytywna, warunkowa; wskazanie: OFA+CHL/BEN w leczeniu PBL wcześniej nieleczonej (brak rekomendacji pozytywnej dla OFA+BEN; pozytywna rekomendacja dla OFA+CHL gdy: brak możliwości kwalifikacji do leczenia FLU, stosowanie BEN nie jest odpowiednie, zapewnienie odpowiedniej ceny); uzasadnienie: istotna statystycznie przewaga OFA+CHL nad CHL w odniesieniu do PFS i CRR. Połączenie OFA+CHL vs CHL jest kosztowo efektywne (przy spełnieniu wymienionych wcześniej warunków);
- Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2015 – Kanada: rekomendacja negatywna; wskazanie: OFA+CHL w leczeniu PBL, u os. wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do leczenia FLU; uzasadnienie: OFA+CHL vs CHL – niewielka przewaga OFA+CHL w odniesieniu do PFS, a dane na temat OS i QoL – niewystarczające. Umiarkowana, ale znaczna toksyczność. Skojarzenie OFA+CHL nie jest kosztowo opłacalne;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015 – Szkocja: rekomendacja pozytywna, warunkowa; wskazanie: OFA+CHL/BEN w leczeniu PBL, u os. wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do leczenia FLU (pozytywna rekomendacja gdy: u pacjentów nie rozważa się leczenia BEN i którzy mogą stosować terapię chlorambycylem); uzasadnienie: OFA+CHL istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża PFS w porównaniu do stosowania samych środków alkilujących u osób starszych z wcześniej nieleczoną PBL i chorobami współistniejącymi;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2014 – Walia: brak rekomendacji; podano informację, że produkt nie spełnia kryteriów włączenia i nie jest możliwe wydanie rekomendacji, jednakże nie przedstawiono szczegółowych danych na temat kryteriów włączenia;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCP) 2014 – Irlandia: rekomendacja pozytywna zgodnie z przedstawioną ceną; wskazanie: OFA+CHL/BEN w leczeniu PBL, u os. wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do leczenia FLU; uzasadnienie: nie przedstawiono;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2014 – Australia: rekomendacja pozytywna; wskazanie: OFA+CHL w leczeniu PBL CD-20 (+), wcześniej nieleczonych; uzasadnienie: porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę OFA+CHL nad CHL odnośnie wydłużenia PFS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym, Arzerra (ofatumumab) jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), przy czym w Rumunii finansowany jest tylko produkt leczniczy 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 (Lichtenstein, Szwajcaria). W dwóch krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka (Austria, Bułgaria). W pozostałych 12 krajach produkt leczniczy Arzerra nie jest dostępny w obrocie lub jest nierefundowany.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.125.2017.9.DJ, PLR.4600.126.2017.9.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 72/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Arzerra (ofatumumab) kod EAN: 5909990842124, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Arzerra (ofatumumab) kod EAN: 5909990842124, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.
2. 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: 29.06.2017 r.