



Novartis Poland sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

Tel. +48 22 375 48 88  
Fax +48 22 375 47 00

*Szp. Wysoczański  
Matuszewicz  
6.07.17.*

Warszawa, dn. 06 lipca 2017 r.

Sz. P.

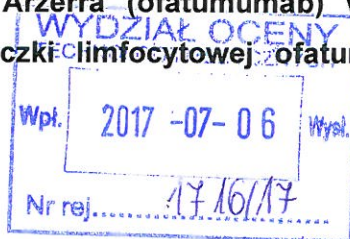
**Wojciech Matuszewicz**

**Prezes AOTMiT**

Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
ul. Krasickiego 26  
02-611 Warszawa



**Dotyczy:** zgłoszenie uwag do analizy weryfikacyjnej OT.4351.17.2017 z dnia 29 czerwca 2017 r. dla produktu leczniczego **Arzerra (ofatumumab)** w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.



*Szanowny Panie Prezeme,*

W związku z opublikowaniem w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.17.2017 dla leku Arzerra (ofatumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, na podstawie art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w załączeniu przekazuję formularz zawierający uwagi do w/w analizy weryfikacyjnej.

Z poważaniem,

*S. Bojków*

Sebastian Bojków  
Dyrektor ds. Refundacji i Polityki Cenowej, Onkologia

Załączniki:

- 1. Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej

*06-07-2017*  
Dyrektor  
Wydziału Oceny Technologii Medycznych  
*dr n. med. Wojciech Wysoczański*  
*J. Bojków*

*M.P. K. Gół  
do sprawy  
06.07.2017  
Tęcza*



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



**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
<b>Numer:</b>	OT.4351.17.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Arzerra (ofatumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”.

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

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

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

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

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

Sebastian Bojków

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

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

Czego dotyczy DKI4:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....

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

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

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

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....  
Oświadczam, że w stosunku do mnie ~~mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu~~<sup>5</sup>:

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

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

*Ja, Sebastian Bojków, niniejszym oświadczam, iż na podstawie udzielonego pełnomocnictwa reprezentuję firmę Novartis Poland Sp. z o.o., która jest podmiotem odpowiedzialnym dla leku Arzerra (ofatumumab). Równocześnie jestem zatrudniony na podstawie umowy w firmie Novartis Poland Sp. z o.o., która na mocy umowy z podmiotem odpowiedzialnym Novartis Europharm Limited zajmuje się dystrybucją leku Arzerra (ofatumumab).*

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKJ** .....

06/07/2017 Skryba

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia str. 22; Tabela 9 - Populacja	W niniejszej analizie rozpatrywane wskazanie zawężono do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) 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 aktualnie realizowanego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B79, w zgodzie z zapisami przedstawionymi w ChPL Arzerra oraz w treści wniosku refundacyjnego, jak również dostępnymi danymi klinicznymi (brak jest badań klinicznych dotyczących ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem/bendamustyną, które przeprowadzone byłyby w populacji pacjentów mających przeciwwskazania z powodu chorób współistniejących do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny).
Rozdz. 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia str. 22; Tabela 9 - Interwencja	Brak jest badań klinicznych, dotyczących zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną, które umożliwiałyby przeprowadzenie porównania analizowanej interwencji względem wybranego komparatora; jedyne odnalezione badanie dotyczące zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną było badaniem jednoramiennym, w związku z czym aktualnie dostępne dane kliniczne są niewystraszające do przeprowadzenia takiego porównania. Jednocześnie Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra dopuszcza stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną.
Rozdz. 4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy – str. 28 (“kryteria włączenia dla populacji w badaniu COMPLEMENT 1 ...”	W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono wszystkie badania kliniczne, które dotyczyły zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem bądź bendamustyną w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W żadnym ze zidentyfikowanych badań Autorzy nie wskazali czy istniały przeciwwskazania z powodu chorób współistniejących do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny, w związku z tym nie było możliwości przedstawienia danych dla tak wyodrębnionej populacji pacjentów – z przeciwwskazaniami z powodu chorób współistniejących do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Opublikowane badanie kliniczne o najwyższej wiarygodności (COMPLEMENT 1) dotyczące ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem zostało przeprowadzone w populacji zgodnej z zapisami w ChPL Arzerra.
Rozdz.. 4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa - str. 39 „W AKL wnioskodawcy w tabeli dotyczącej ciężkich zdarzeń niepożądanych zamieszczono ...”	Zgodnie z komentarzem Analityków Agencji dane dotyczące ogólnej liczby zgonów w trakcie badań COMPLEMENT 1 i CLL11 przedstawiono w AK wnioskodawcy w części dotyczącej skuteczności klinicznej – str. 46; były to dane dotyczące zgonów pochodzące z publikacji pełnotekstowych do ww. badań, a więc stanowiące najbardziej wiarygodne dane. W celu poszerzenia informacji dotyczących bezpieczeństwa dane uzupełniono o informacje przedstawione w rejestrze badań klinicznych ( <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> ). W załączonych wynikach z badań do rejestru zarówno dla badania COMPLEMENT1 (ref. 3) jak i dla badania CLL11 (ref. 17) przedstawiono częstość zgonów w ramach prezentacji częstości poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, w których stwierdzono po jednym zgonie w grupie stosującej OFA+CHL, jak i OBI+CHL, natomiast nie stwierdzono żadnego zgonu wśród osób przyjmujących CHL w monoterapii w obydwu badaniach. W rejestrze jako okres obserwacji dla ciężkich zdarzeń niepożądanych podano 29,3 miesiące (mediana) w badaniu Complement 1 i 42 miesiące (mediana) w badaniu CLL11.  W niniejszej analizie dane wskazane przez analityków Agencji dla badania Complement 1 nie zostały przedstawione, ponieważ w badaniu CLL11 nie

	<p>przedstawiono analogicznych danych, które umożliwiałyby przeprowadzenie porównania.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.1. wyniki analizy skuteczności – str. 30 (Komentarz analityków Agencji dotyczący interpretacji wyników porównania ocenianych technologii)</p>	<p>Podczas interpretacji wyników przeprowadzonego porównania pośredniego pomiędzy ofatumumabem a obinutuzumabem należy mieć na uwadze jego <b>bardzo istotne ograniczenia wpływające na brak możliwości wiarygodnego porównania obu technologii</b>; te ograniczenia wynikają nie tylko z różnic w zakresie definicji niektórych punktów końcowych, ale również z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotnych różnic w protokołach analizowanych badań Complement 1 i CLL11 ((inaczej zdefiniowane kryteria włączenia, zastosowanie różnych dawek chlorambucylu – 10 mg/m<sup>2</sup> x 7 dni/cykl vs. 0,5 mg/kg x 2 dni/cykl, różna zakładana długość terapii – do 12 vs. do 6 cykli oraz różna liczba pacjentów włączonych do grup kontrolnych),</li> <li>• co najmniej umiarkowanej heterogeniczności populacji pacjentów włączonych do ww. badań (niższy o około 33% odsetek chorych &lt;65 lat, ale wyższy o około 33% odsetek chorych ≥75 lat w badaniu CLL11, co może przekładać się na wyższe ryzyko zgonu; wyższy o około 50% odsetek chorych w stopniu A Bineta w badaniu Complement 1 – mniej zaawansowana choroba może przekładać się na niższe ryzyko progresji; dwukrotnie wyższy odsetek chorych z poziomem β2-mikroglobuliny powyżej 3,5 mg/l w badaniu Complement 1, co może świadczyć o większej masie nowotworu u chorych na bardziej zaawansowany nowotwór; krótszy okres obserwacji badania CLL11 - mediana 29,3 miesiący vs. 22,8 miesiący);</li> <li>• heterogeniczności wyników w grupie kontrolnej badań Complement 1 i CLL11 (monoterapia chlorambucylem) - mediana PFS ocenianego przez IRC: 13,1 vs 11,2 miesiący; mediana PFS ocenianego przez badacza: 14,8 vs 11,1 miesiący; ORR: 155/226 (69%) oceniane przez IRC lub 182/226 (81%) oceniane przez badacza vs 37/118 (31%) w badaniu CLL11 nie zdefiniowano kto przeprowadzał ocenę; PRR: 152/226 (67%) oceniane przez IRC lub 134/226 (59%) oceniane przez badacza vs 37/118 (31%), w badaniu CLL11 nie zdefiniowano kto przeprowadzał ocenę; CRR: 3/226 (1%) oceniane przez IRC lub 48/226 (21%) oceniane przez badacza vs 0/118 (0%) w badaniu CLL11 nie zdefiniowano kto przeprowadzał ocenę; 3-letni OS: 83% vs około 65%, 2-letni PFS oceniany przez IRC: około 20% vs około 10%, istotne różnice w kształcie krzywych PFS i OS;</li> <li>• niespełnienia z wysokim prawdopodobieństwem założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów, stanowiącego podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR-ów.</li> </ul> <p>Należy zatem mieć na uwadze, że z powyższych przyczyn, wnioskowanie dotyczące przeprowadzonej próby porównania pośredniego jest mało wiarygodne, a uzyskane wyniki powinny być interpretowane z dużą ostrożnością. Wskazane powyżej oraz w analizach Wnioskodawcy ograniczenia uniemożliwiają dokonanie rzetelnego porównania obu ocenianych technologii, dlatego też <b>nie można jednoznacznie wykazać wyższości jednej technologii nad drugą.</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozdział 5.1.2. „Wyniki analizy wrażliwości”, nagłówek “Deterministyczna analiza wrażliwości”, str. 47;</li> <li>• rozdział 5.3.3. „Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”, str. 51;</li> <li>• rozdział 5.4. „Komentarz Agencji”, str. 53;</li> <li>• rozdział 6.3.1. „Ocena modelu wnioskodawcy”, str. 57-58;</li> <li>• rozdział 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”, str. 59-60;</li> </ul>	<p>Po korekcie wnioskowana technologia nadal związana jest z niższym stosunkiem kosztów do uzyskiwanych efektów (tj. niższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-efektywności) w odniesieniu do komparatora, a skalkulowane ceny progowe nadal są wyższe od cen wnioskowanych. Korekta błędów miała wyłącznie wpływ na wniosek wynikający z porównania parametrów skuteczności klinicznej. Niemniej jednak przy przyjętej technice analitycznej (<b>zestawieniu kosztów i konsekwencji, bez analizy inkrementalnej</b>) inkrementalna zmiana parametrów skuteczności klinicznej nie podlegała kalkulacji i wnioskowaniu.</p> <p>Poprawnie przeprowadzona korekta formuł w w/w komórkach powoduje zmianę niektórych parametrów analizy ekonomicznej (bezwzględnego współczynnika</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozdział 12. „Kluczowe informacje i wnioski”, nagłówek „Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów”, str. 72;</li> <li>• rozdział 12. „Kluczowe informacje i wnioski”, nagłówek „Wpływ na budżet płatnika publicznego”, str. 73; odnoszą się błędnie poprawnie zidentyfikowanego przez analityków Agencji (arkusz „Model AE”, komórki K15:K613).</li> </ul>	<p>kosztów-efektywności dla komparatora o 8%; progowych cen zbytu netto Arzerra o 16%), przy braku zmiany podstawowych wniosków z analizy ekonomicznej.</p> <p>Po wprowadzeniu korekty zmiana wyników inkrementalnych analizy wpływu na budżet wyniosła kilka punktów procentowych.</p> <p>Na uwagę zasługuje, że wyniki Analizy klinicznej jak i argumenty przedstawione w opublikowanych analizach ekonomicznych świadczą o ograniczeniach związanych z porównaniem skuteczności wnioskowanej technologii i komparatora. Tym samym obserwowane różnice w skuteczności Arzerra i Gazyvaro wynikać mogą z różnic w protokołach badań klinicznych CL11 oraz COMPLEMENT1, różnych charakterystyk pacjentów oraz różnicy w dawkowaniu chlorambucylu w grupach kontrolnych w/w badań.</p> <p>Na podstawie przedstawionych powyżej informacji (szerzej opisanych w analizach przedłożonych Agencji) ustalono, że <b>nie ma podstaw do przeprowadzenia analizy inkrementalnej w ramach przeprowadzonego porównania</b>. Tym samym nie przeprowadzono kalkulacji różnicy w kosztach oraz różnicy w efektach (QALY) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności dla przeprowadzonego porównania, gdyż na wysokość tych parametrów wpływ miałyby przede wszystkim różnice w: protokołach badań klinicznych CL11 oraz COMPLEMENT1, charakterystykach pacjentów włączonych do tych badań oraz w dawkowaniu chlorambucylu w grupach kontrolnych w/w badań.</p> <p><b>Na tej podstawie należy stwierdzić, że wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności obliczone przez Agencję w rozdziale 5.3.4. AWA uwzględniają przede wszystkim w/w aspekty; nie wynikają tylko z zastosowanej technologii (Arzerra vs. Gazyvaro) i nie powinny podlegać wnioskowaniu.</b></p>
--	---

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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


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

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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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