

AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI

2017 -08- 09

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł. 6308

liczba zał.

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 wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.22.2017
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”

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 AOTMiT².

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

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

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

..... Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej OT.4351.22.2017.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ 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.)

² 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.)

³ 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.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu⁵:

- 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże 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.

brak

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl

Anna Wróńska

09.08.2017

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 3.6, strona 25, tabela 15; strona 26 pod tabelą 15</p> <p>Strona 48, akapit 6–8</p>	<p>Komparatory wskazane w analizach wnioskodawcy:</p> <p>W analizach HTA wskazano 4 komparatory dla IDELA + RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna +/- rytuksymab, • chlorambucyl +/- rytuksymab, • schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), • wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab. <p>A dodatkowo przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego z RTX w monoterapii.</p> <p>Ocena wyboru komparatorów:</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono komparatory stanowiące terapie dostępne i stosowane w warunkach polskich w leczeniu CLL, w tym także u chorych z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53. Wytyczne praktyki klinicznej w przypadku braku dostępu do inhibitorów BCRi najczęściej zalecają zastosowanie wysokich dawek metyloprednizolonu z RTX lub bendamustyny z RTX. Oba te schematy zostały uwzględnione w analizach, przy czym jak wykazał przegląd systematyczny, dowody na ich skuteczność są bardzo ograniczone. Jednocześnie w analizach uwzględniono dodatkowe komparatory, takie jak FCR +/- RTX oraz chlorambucyl +/- RTX, które rzadziej są wymieniane przez wytyczne, ale również mogą być stosowane w świetle uwarunkowań refundacyjnych.</p>
<p>Rozdz. 4.1.1., strona 27, Tabela 16</p>	<p>Ocena kryteriów włączenia – populacja:</p> <p>Analiza kliniczna została opracowana w oparciu o systematyczny przegląd literatury, w ramach którego zdefiniowano a priori kryteria włączenia i wykluczenia, przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej oraz zidentyfikowano wszystkie badania dot. efektywności klinicznej dla interwencji i komparatorów. Z uwagi na specyfikę tematu konieczne było zastosowanie szerokich kryteriów włączenia, co umożliwiło zaprezentowanie całego spektrum danych klinicznych, na podstawie których możliwe jest wiarygodne i pełne wnioskowanie.</p> <p>Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analiz przyjęte w ramach przeprowadzonych przeszukań zostały zastosowane w sposób konsekwentny, a ich wyniki analizowano w sposób systematyczny i obiektywny. Dodatkowe wymagania, opisane w części „uwagi” należy traktować jako integralny element kryteriów włączenia i</p>

wykluczenia, gdyż były one stosowane konsekwentnie w ramach całego procesu selekcji danych do przeglądu. Nie stanowią zatem odstępstwa od przyjętych kryteriów włączenia, lecz je uzupełniają i uściślają.

Kryteria włączenia do analiz obejmują pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53. W trakcie procesu włączania/wykluczania badań do analizy poszukiwano właśnie takiej populacji – tj. populacji pacjentów z powyższymi aberracjami cytogenetycznym, dla której możliwe było przeprowadzenie oceny wyników i wnioskowania. Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dla populacji docelowej dopuszczono badania na populacji szerszej, stawiając wymóg, żeby przynajmniej 2 pacjentów uczestniczących w badaniu spełniało kryteria dla populacji docelowej. Wszystkie takie badania zostały zidentyfikowane, włączone i opisane. Jednocześnie wszędzie tam, gdzie dostępne były dane dla podgrupy pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, były one prezentowane w analizach. Przedstawiony w analizie klinicznej zakres dowodów naukowych odzwierciedla w sposób kompleksowy stan aktualnej wiedzy medycznej w tym zakresie.

W analizie zaprezentowano wszystkie badania dla komparatorów spełniające kryteria włączenia i wykluczenia. W większości z nich populacja badania faktycznie była szersza niż populacja docelowa, dlatego oprócz wyników dla całej populacji uczestniczącej w badaniu, przedstawiono również wyniki w subpopulacjach odpowiadających populacji docelowej lub w subpopulacjach możliwie najbardziej zbliżonych do populacji docelowej. Tym samym analiza zawiera najszerszy możliwy zakres danych umożliwiający wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie schematu IDELA + RTX względem opcjonalnych sposobów postępowania.

Ocena kryteriów włączenia – komparatory:

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono 4 przeszukania o charakterze systematycznym. W żadnym z nich nie postawiono wymogu, by oceniana opcja terapeutyczna była porównywana z komparatorem (komparatory: „brak ograniczeń” AK strona 14, Tabela 1, Tabela 2). Zatem włączone badania (w tym badanie Furman 2014) spełniają przyjęte kryteria włączenia do analizy. Ze względu na specyfikę dostępnych dowodów naukowych, wymóg włączania badań jedynie ze ściśle zdefiniowanym komparatorem zawęzałby zakres analizy oraz uniemożliwiłby odnalezienie wszystkich badań mogących być podstawą do wnioskowania.

numer 4	Furman 2014 była jednym ze standardów postępowania w terapii pacjentów z CLL obciążonych schorzeniami współistniejącymi. Taka jest też populacja uwzględniona w badaniu Furman 2014 – pacjenci mieli przeciwwskazania do chemioterapii, schorzenia współistniejące (mediana CIRS = 8), stąd w momencie procesu planowania i rozpoczynania badania nie było dla nich innych opcji leczenia możliwych do zastosowania.
Strona 34, ograniczenie numer 5	<p>RTX w monoterapii ponownie podano nie tylko pacjentom z grupy kontrolnej (31%), ale także zastosowano tę terapię u podobnego odsetka chorych z grupy badanej (32%).</p> <p>Należy zauważyć, że pacjenci w badaniu Furman 2014 mogli uprzednio stosować jedną lub więcej linii leczenia. Nie powinno się zatem z góry przyjmować, że monoterapia RTX była ostatnią zastosowaną terapią przed rekrutacją do badania, oraz że to właśnie po monoterapii RTX nastąpił szybki nawrót CLL (≤ 24 mies). Wytyczne wskazują, że jeżeli nawrót choroby wystąpił po ≥ 24–36 mies. możliwe jest ponowne zastosowanie schematu, który podano pacjentowi przed progresją choroby. Specyfika postępowania terapeutycznego w CLL wiąże się z możliwością ponownego zastosowania leczenia, które było skuteczne u pacjenta. Zatem ponowne leczenie RTX w monoterapii nie musiało negatywnie wpływać na wyniki badania.</p>
Strona 36, akapit „Ibrutynib”	Dla krzywej dla ibrutynibu liczebność pacjentów po rozpoczęciu leczenia jest nieznana, co znacznie ogranicza wiarygodność wykresu dla tej terapii. Ponadto przedstawiony wykres dla ibrutynibu uwzględnia zagregowane wyniki dla badania randomizowanego RESONATE (PCYC-1112), ale też wyniki dwóch badań nierandomizowanych (PCYC-1102, PCYC-1117).
Strona 50, akapit 3 (efektywność komparatorów)	<p>Przedłożona analiza ekonomiczna została opracowana zgodnie z obowiązującymi wytycznymi AOTMiT. Przyjęcie założenia, że monoterapia RTX cechuje się skutecznością nie wyższą niż leczenie skojarzone uwzględnionymi w analizie komparatorami jest nieintuicyjne, jednak oparte na dostępnych dowodach naukowych, które z kolei stanowią podstawę wnioskowania w opracowaniach opartych na EBM.</p> <p>W celu oszacowania efektywności komparatorów w opracowanej analizie ekonomicznej skorzystano z badań włączonych do analizy klinicznej. Z uwagi na ograniczoną dostępność dowodów naukowych dla rozważanej populacji docelowej w analizie poszukiwano danych dla populacji szerszej.</p>

Dostępność (a także wiarygodność) dowodów naukowych dla terapii stosowanych standardowo w CLL jest bardzo zróżnicowana, od dość licznych dowodów dla terapii FCR oraz terapii zawierających chlorambucyl lub bendamustynę, do bardzo ograniczonego zasobu dowodów dla terapii zawierającej wysokodawkowy metyloprednizolon. Badania z randomizacją dotyczą przede wszystkim terapii I linii, podczas gdy dane na temat skuteczności schematów w II linii pochodzą z badań obserwacyjnych, często na mniejszych liczebnie próbach. Tym bardziej ograniczone są dane dla populacji z del(17p)/mTP53.

Odnalezione w analizie klinicznej badania uniemożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem dla interwencji ocenianej względem rozważanych komparatorów. Przeprowadzone porównanie pośrednie bez dostosowania (tj. zestawienie tabelaryczne wyników dla poszczególnych ramion z badań bez ich kumulacji) IDL + RTX z komparatorami wiąże się ze znacznie ograniczoną wiarygodnością i należy je traktować z dużą dozą ostrożności. W szczególności należy podkreślić różnice w charakterystykach pacjentów włączonych do przytoczonych badań. Jedynie w 5 z odnalezionych badań, podobnie jak w badaniu Furman 2014, rozważano populacje pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia.

Przeprowadzone przeszukania dowodów naukowych dla komparatorów wskazują, że żaden z nich nie posiada udowodnionej skuteczności w terapii CLL z obecnością del(17p)/mTP53. Schematy FCR, BEND +/- RTX, CLB +/- RTX cechowała bardzo niska skuteczność w del17p/mTP53 w porównaniu z populacją ogólną. Jedynym wyjątkiem był schemat HDMP + RTX, w przypadku którego zależność taka nie była jednoznaczna, aczkolwiek z uwagi na niewielkie liczebności próby obu badań dotyczących tego schematu, uzyskane wyniki mają ograniczoną wiarygodność.

Wyniki w zakresie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie uzyskane w badaniach dla uwzględnionych komparatorów charakteryzowały się znaczną rozbieżnością, nawet w obrębie danych zebranych dla jednego schematu. Niemniej należy podkreślić, że wyniki raportowane dla PLC + RTX w badaniu Furman 2014 znajdują się w zakresie wyznaczonym przez wyniki dla komparatorów.

W związku z powyższym zasadne jest założenie, że oceniane komparatory cechują się skutecznością zbliżoną do skuteczności monoterapii RTX. Co istotne, większość komparatorów oceniana była w populacji znacznie mniej obciążonej niż populacja z badania

	<p>Furman 2014, a skuteczność RTX oceniana w badaniu Furman 2014 jest jedynym dostępnym dowodem przeprowadzonym na populacji praktycznie takiej samej odnośnie do charakterystyk wyjściowych jak pacjenci leczeni IDL + RTX, co zwiększa wiarygodność przeprowadzonych analiz.</p> <p>W konsekwencji w analizie podstawowej skuteczność komparatorów określono w oparciu o wyniki badania Furman 2014 dotyczące efektywności RTX w monoterapii, jako jedynej interwencji, dla której możliwe było przeprowadzenie bezpośredniego porównania z idelalazybem. Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu efektywności zaczerpniętych z badań (włączonych do analizy klinicznej) dotyczących poszczególnych komparatorów. Do oszacowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji wybrano badania, w których prezentowano krzywe PFS i OS w populacji pacjentów z CLL z del17p i/lub mTP53. W rozważanej analizie wrażliwości odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie określono w oparciu o wszystkie badania włączone do analizy klinicznej.</p>
<p>Strona 50, akapit 4 i przypis dolny (ekstrapolacja krzywych)</p>	<p>Według kryterium AIC najlepiej dopasowanymi krzywymi do krzywych OS i PFS dla ramienia IDL+RTX oraz ramienia PLC+RTX są krzywe oparte na rozkładzie Weibulla. Jednocześnie funkcje przeżycia dopasowane do krzywych OS i PFS dla ramienia IDL+RTX przecinają się w długim horyzoncie czasowym, co jest niezgodne z ich definicją. W związku z tym w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę wizualną wszystkich krzywych dopasowanych do ramienia IDL+RTX. W jej wyniku do oceny efektywności IDL+RTX w analizie uwzględniono krzywą log-logistyczną, która w krótkim horyzoncie czasowym daje dopasowanie bliskie dopasowaniu zgodnemu z rozkładem Weibulla. W przypadku użycia krzywej log-logistycznej dla krzywej OS krzywe OS i PFS nie przecinały się. Pozostałe opcje doboru krzywej OS nie były rozważane z uwagi na ich słabsze dopasowanie do krzywej Kaplana-Meiera.</p> <p>Funkcja przeżycia dopasowana (zarówno zgodnie z rozkładem Weibulla, jak i log-logistycznym) do krzywej OS dla ramienia IDL+RTX w pewnym momencie przecina się z dopasowaną krzywą OS dla ramienia PLC+RTX. Ze względu na fakt, że ekstrapolacja wyników na dłuższy horyzont czasowy wiąże się z większą niepewnością, biorąc pod uwagę znaczące różnice w przeżyciu całkowitym na korzyść IDL+RTX w okresie obserwacji w badaniu, stwierdzono, że sytuacja, w której przeżycie pacjentów stosujących IDL+RTX jest niższe niż przeżycie pacjentów stosujących RTX, jest</p>

	<p>mało prawdopodobna. W związku z powyższym w modelu do krzywej Kaplana-Meiera OS dla ramienia IDL+RTX dopasowano funkcję przeżycia do momentu przecięcia się krzywych dla IDL+RTX z PLC+RTX, opartą na rozkładzie log-logistycznym, zaś od momentu przecięcia się krzywych dla IDL+RTX i PLC+RTX dla ramienia IDL+RTX przyjęto wartości jak dla PLC+RTX. Powyższe założenie przetestowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariuszu E-2), w którym w obliczeniach wykorzystano dopasowaną funkcję przeżycia dla IDL+RTX bez korekty wartości krzywej OS w przypadku przecięcia się jej z krzywą OS dla PLC+RTX. Wyniki uzyskane dla tego scenariusza nie zmieniały wniosku analizy podstawowej.</p>
<p>Strona 51 akapit 6 (śmiertelność bazowa)</p>	<p>W modelu nie uwzględniono oddzielnie śmiertelności bazowej wyznaczonej na podstawie tablic trwania życia, gdyż jest ona ujęta w wykorzystywanych krzywych OS z badania Furman 2014. Dopasowana krzywa OS dla ramienia PLC+RTX charakteryzuje się wyższą śmiertelnością niż śmiertelność w populacji ogólnej Polski, natomiast w przypadku pacjentów stosujących IDL+RTX, śmiertelność ogólna w Polsce jest wyższa niż ta wynikająca z krzywej OS dla IDL+RTX wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy dożyją 91. roku życia (tj. 0,4% populacji początkowej). Rozbieżność ta ma marginalny wpływ na wyniki analizy. W związku z powyższym przyjęte podejście wydaje się zasadne.</p>
<p>Strona 52, akapit 2 (liczba cykli RTX)</p>	<p>W analizie zastosowano podejście zgodne z zapisami PL dla idelalazybu.</p>
<p>Strona 52, akapit 3 (dawka bendamustyny)</p>	<p>Dawkę bendamustyny przyjęto w analizie na podstawie danych zawartych w dokumencie: Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. - raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL. Zgodnie z ww. dokumentem, bendamustynę podaje się w dawce 90 mg/m² p.c. w dniach 1. i 2. co 28 dni, natomiast rytuksymab w dawce 375 mg/m² p.c. w 1. dniu pierwszego cyklu oraz w dawce 500 mg/m² p.c. w 1. dniu kolejnych pięciu cykli.</p>
<p>Strona 52, akapit 5; strona 73, ograniczenie BIA według Analityków AOTMiT (koszt kwalifikacji)</p>	<p>Wykonanie badań kwalifikacyjnych do programu lekowego (poza badaniem genetycznym), zgodnie z treścią Zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, powinno być rozliczone jako procedura W11 - Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, która została wyceniona na 7,0 punktów NFZ. Przyjmując koszt punktu na poziomie 9,78 zł (jako średnia wycena punktu oszacowana na podstawie umów jakie zawarł NFZ ze</p>

	<p>świadczeniodawcami na 2016 r.), wartość świadczenia wynosi 68,46 zł, co jest zbieżne z zapisami zawartymi w analizie.</p>
<p>Strona 53, akapit 1 (podanie BEND + RTX)</p>	<p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Levact®, jak również z protokołem badania Fischer 2011 i Rekomendacjami diagnostycznymi i terapeutycznymi dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. (Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL), bendamustyna podawana jest w 1. i 2. dniu każdego cyklu. Dodatkowo podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych. Mając powyższe na uwadze, uznano, że koszt podania bendamustyny oraz bendamustyny i rytuksymabu został oszacowany prawidłowo.</p>
<p>Strona 68, komentarz do udziałów w rynku</p>	<p>Zgodnie z odpowiedzią na Uwagę analityków Agencji z rozdz. 3.6. (str. 25–36) analizy weryfikacyjnej, schematy FCR oraz CLB +/- RTX mogą być stosowane w świetle uwarunkowań refundacyjnych w leczeniu CLL, w tym także u chorych z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53. Z uwagi na brak polskich danych, pozwalających oszacować udziały terapii stosowanych wśród populacji docelowej, rozkład ten zaczerpnięto z publikacji Robak 2014. Zestawione w niej dane IMS (Oncology Analyzer MAT December 2012) pochodzą z 5 państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) i dotyczą rozpowszechnienia terapii stosowanych w I, II i ≥III linii leczenia CLL. Z uwagi na to, że omawianą populację docelową stanowią pacjenci z niepowodzeniem co najmniej jednej linii leczenia, w analizie przyjęto rozkład schematów w populacji docelowej jako średnią z rozkładów wśród pacjentów w II linii oraz w ≥III linii z badania Robak 2014 ważoną rozkładem linii leczenia z badania Rossi 2009.</p> <p>Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość rozpowszechnienia terapii wśród populacji docelowej, przyjmując w kolejnych wariantach udziały: 100% dla danej terapii i 0% dla pozostałych schematów.</p>
<p>Strona 73, ograniczenia BIA według Analityków AOTMiT (horyzont czasowy)</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT w analizie wpływu na budżet dokonano oceny wpływu refundacji idelalazybu na budżet opieki zdrowotnej w okresie 3 lat od daty rozpoczęcia finansowania tej substancji czynnej ze środków publicznych (tj. wprowadzenia na wykaz leków refundowanych w dniu 1 stycznia 2017 roku). Wyniki zaprezentowano dla kolejnych lat kalendarzowych uwzględnionego horyzontu czasowego. Dla pierwszego roku refundacji uwzględniono naturalne, w przypadku leków finansowanych w programach</p>

	lekowych, przesunięcie w czasie między pojawieniem się leku na wykazie a momentem faktycznego rozpoczęcia jego stosowania w ramach programu lekowego. Związane to jest z koniecznością zawarcia przez świadczeniodawców kontraktów na wykonanie świadczeń w ramach programu, przeprowadzeniem procedur przetargowych oraz kwalifikacją pacjentów do leczenia. Niezależnie od wyboru definicji momentu rozpoczęcia refundacji leku (oficjalnego i faktycznego) horyzont czasowy analizy przekracza 2 lata, a zatem spełnia zalecenia wytycznych AOTMiT w tym zakresie.
Strona 73, ograniczenia BIA według Analityków AOTMiT (terapia po progresji)	Koszty terapii standardowej po niepowodzeniu terapii idelalizybem naliczane są w analizie tylko w scenariuszu nowym. W związku z tym potencjalne zawyżenie kosztów komparatorów generuje wyższe koszty tylko w tym scenariuszu, co jest zgodne z podejściem konserwatywnym. Ponadto niewłaściwym wydaje się pozostawienie pacjentów przerywających terapię idelalizybem bez leczenia. W analizie przyjęto zatem, że tacy pacjenci będą stosować aktualnie dostępną terapię standardową ze względu na brak innych form leczenia w populacji docelowej.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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

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

⁶ 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.)

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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