

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

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.30.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C.91.1)” u pacjentów z del17p lub/i mutacją mTP53

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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesać 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:** Agnieszka Krzyżanowska.....

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

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:  
.....

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....

Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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

<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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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.

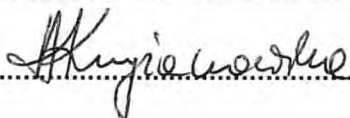
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Jestem pracownikiem firmy Janssen-Cilag Sp. z o.o.....

.....  
.....  
.....  
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

11/07/19  .....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

11/07/19 

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

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

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

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

### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna	<p>W populacji pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie CLL z obecnością delecji 17p/mutacji TP53 komparatorem dla wenetoklaksu skojarzonego rytuksymabem jest refundowany w Polsce ibrutinib.</p> <p>Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA OT.4331.30.2019 w ramach AKL oparto się o <i>wyniki globalnie przeprowadzonego porównania pośredniego (ITC, indirect treatment comparison) z dostosowaniem z wykorzystaniem metody MAIC pomiędzy schematem VEN + RTX a monoterapią IBR u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL. Wyniki porównania wskazują, że VEN + RTX zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania ORR, a także wydłużenia OS, w porównaniu z IBR. Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy VEN + RTX a IBR dla wydłużenia PFS.</i></p> <p><b>Porównanie przedstawione przez firmę Abbvie cechuje się niską wiarygodnością i powinno być interpretowane ze szczególną ostrożnością. Wnioskowanie o potencjalnej przewadze, tj. zwiększeniu prawdopodobieństwa wydłużenia OS przez VEN + RTX względem IBR zostało zakwestionowane przez inne agencje HTA. Takie wnioskowanie nie znajduje też potwierdzenia w wytycznych praktyki klinicznej dla CLL.</b></p> <p>Porównanie pośrednie metodą MAIC, stanowiło podstawę ocen przeprowadzonych w 2019 roku przez brytyjskie NICE i kanadyjskie CADTH. NICE i CADTH uznały, że wyniki i wnioski płynące z przeprowadzonego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego</p>

<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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

**VEN + RTX względem IBR** są niepewne, ze względu na różnice pomiędzy badaniami RESONATE dla IBR i MURANO dla VEN + RTX. Obie agencje wskazały, że porównanie dostarczone przez firmę Abbvie jest obciążone tak wieloma ograniczeniami, że wnioskowanie o przewadze którejś z terapii jest bardzo trudne do przeprowadzenia.

Źródło:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/resources/venetoclax-with-rituximab-for-previously-treated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82607077300165>

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL\\_fnCGR\\_REDACT\\_Post\\_31May2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL_fnCGR_REDACT_Post_31May2019_final.pdf)

W ramach oceny przeprowadzonej przez NICE podniesiono kwestię różnic pomiędzy populacjami. NICE wskazało, że w toku dostosowywania obu populacji metodą MAIC przez firmę Abbvie, to pacjenci z badania RESONATE (przeciwnie, niż wynika z wyjściowych charakterystyk populacji) wydają się być populacją zdrowszą, w lepszym stanie ogólnym w porównaniu z populacją badania MURANO. Co za tym idzie, prawdopodobnie korzyści ze stosowania IBR zostały przez to zmniejszone.

*The ERG also noted that patients had not been matched correctly, making the population in the RESONATE trial (ibrutinib) appear healthier than the population in the MURANO trial (venetoclax plus rituximab). This meant that the benefit of ibrutinib may have been underestimated.*

Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-6715163054>, str. 74)

Populacja w badaniu dla IBR różniła się względem populacji w badaniu dla VEN+RTX, obejmowała bowiem chorych bardziej przeleczonych, a dodatkowo – z obecnością wielu niekorzystnych czynników rokowniczych.

Oznacza to, że skuteczność IBR wykazano w cięższej, będącej w gorszym stanie, populacji chorych.

1. Pacjenci leczeni IBR stanowili populację bardziej przeleczoną w porównaniu z chorymi stosującymi VEN + RTX:

Lek (badanie)	Po I linii	Po II liniach	Po ≥III liniach
IBR (RESONATE)	<b>18%</b>	29%	<b>53%</b>
VEN + RTX (MURANO)	<b>57%</b>	29%	<b>13%</b>

2. Aż 45% pacjentów z badania RESONATE i jedynie 14% badania MURANO było opornych na fludarabinę. Oporność na wcześniejsze leczenie stanowi jeden z niekorzystnych czynników rokowniczych i w wytycznych praktyki klinicznej (PTHIT PALG 2016) stawiana jest obok tak złych czynników rokowniczych jak delecja 17p/mutacja TP53.
3. Podobnie większy odsetek pacjentów w badaniu RESONATE (68%) w porównaniu z badaniem MURANO (63%) cechował się niezmutowanym genem IGVH, co znów obok delecji 17p/mutacji

TP53 uznawane jest za zły czynnik rokowniczy (PTHIT PALG 2016).

Co więcej, w toku oceny NICE wskazano, że wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC mogą nie być wiarygodne, ponieważ uzyskany wynik porównania VEN + RTX vs IBR dla PFS był znacznie gorszy niż wynik uzyskany dla OS (odpowiednio HR dla PFS 0,696 [0,412; 1,178] i HR dla OS 0,297 [0,129; 0,684]), pomimo że w badaniach RESONATE i MURANO to wartości HR dla PFS były niższe niż wartości HR dla OS. W konsekwencji, eksperci kliniczni opiniujący analizę dla NICE uznali wyniki porównania pośredniego dla OS za klinicznie niewiarygodne (ang. *not plausible*).

Także drugie porównanie metodą MAIC obejmujące dłuższy okres obserwacji w badaniu MURANO wykazało podobne tendencje (HR dla PFS znacznie wyższy niż dla OS, odpowiednio 0,797 [0,505; 1,128] oraz 0,445 [0,28; 0,909] i wiązało się z podobnymi ograniczeniami, co pierwsze porównanie MAIC.

W ocenie przeprowadzonej przez NICE zwrócono również uwagę, że w przeprowadzonej analizie efektywność ibrutynibu była określona na zbyt niskim poziomie.

**Analitycy NICE przeprowadzili dodatkowo własne porównanie pośrednie w oparciu o badanie Hillmen 2015 i MURANO, w wyniku którego uzyskano wyniki wskazujące na dłuższe przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji w przypadku stosowania IBR względem VEN + RTX, przy czym wyniki te były nieistotne statystycznie (dla PFS HR = 1,20 [0,68; 2,12], dla OS HR = 1,12 [0,48; 2,63]).**

Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/resources/venetoclax-with-rituximab-for-previously-treated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82607077300165>

Do wnioskowania i porównania obu terapii zasadne jest uwzględnianie wszystkich dostępnych wyników badań, a w szczególności wyników z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Podkreślenia wymaga fakt, że w badaniu RESONATE dla IBR mediana okresu obserwacji wynosi aktualnie 6 lat (Barr 2019, ASCO). IBR jest aktualnie jedynym nowym lekiem w CLL, dla którego dostępne są tak długie obserwacje z badań klinicznych.

Badanie MURANO nie jest jeszcze dojrzałe i nie pozwala prognozować długoletniej korzyści z terapii. Tym samym zdziwienie budzi fakt wnioskowania przez firmę Abbvie o *zwiększeniu prawdopodobieństwa uzyskania ORR, a także wydłużenia OS przez wenetoklaks+rtx w porównaniu do IBR (AWA)*. Takie wnioskowanie nie znajduje potwierdzenia w ocenach innych agencji HTA.

Źródło: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.7510](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7510)

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

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

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

\* 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.