

abbvie

abbvie

Signed by /
Podpisano przez:

Roman Markowski

Date / Data: 2019-
07-10 17:55

Warszawa, dnia 10 lipca 2019 roku.

**Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Dotyczy: uwagi do analizy weryfikacyjnej OT.4331.30.2019 do wniosku o objęcie refundacją leku Venclyxto w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53”

Szanowny Panie Prezesie,

W załączeniu przesyłam uwagi do analizy weryfikacyjnej OT.4331.30.2019 do wniosku o objęcie refundacją leku Venclyxto w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53”.

Upzejmie informuję, że na kolor żółty zaznaczono informacje poufne stanowiące tajemnice przedsiębiorcy, które nie powinny być ujawniane.

Z poważaniem

Roman Markowski

W załączeniu:

Uwagi do analizy weryfikacyjnej OT.4331.30.2019

AbbVie Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa
Polska

TEL. +48 22 372 78 00
FAX +48 22 372 78 01
abbvie.pl

Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie,
XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego,
KRS: 0000399372, REGON: 145853463, NIP: 5252519394,
wysokość kapitału zakładowego: 5 000,00 zł

Signed by /
Podpisano przez: **abbvie** Załącznik
Roman Markowski

Date / Data: 2019-07-10 17:55
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.4331.30.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Venclxyto (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 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:

Roman Markowski

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

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C.91.1)” u pacjentów z del17p lub/i mutacją mTP53

Czego dotyczy DKI⁴:

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

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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. 11510 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu⁵:

nie 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.),

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 wiążą 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.

Pracownik Wnioskodawcy.....

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

⁵ niepotrzebne skreślić

.....
.....
.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

10.07.2019 Roman Markowski

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

10.07.2019 Roman Markowski

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

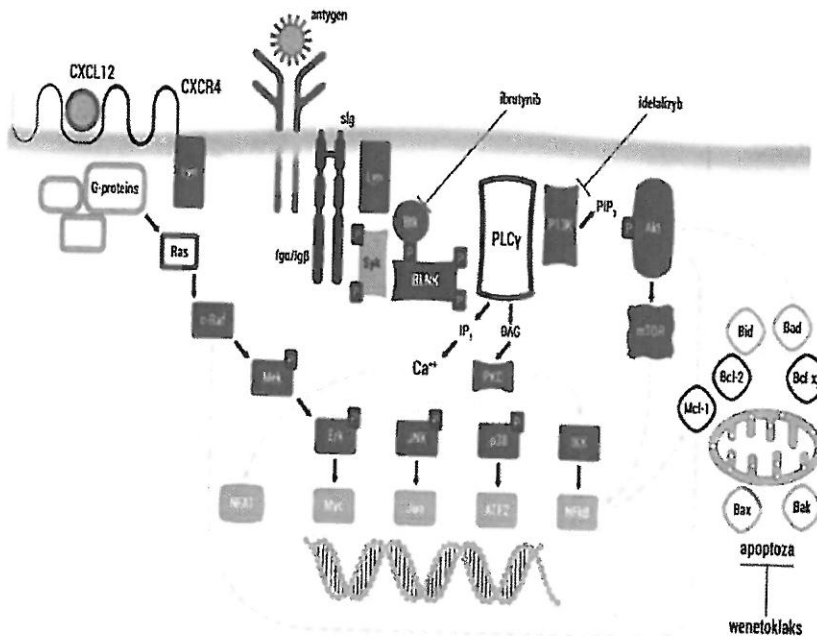
Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																																																																																																																																																																																																																					
Rozdz. 4.1.3.2, str. 26, akapit 4 Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMIT	<p>Dotyczy: Braku analizy w podgrupach dla innych punktów końcowych (poza PFS i MRD(-)).</p> <p>ODP: Terapia złożona z wenetoklaksu i rytuksymabu (VEN+RTX) to opcja terapeutyczna o potwierdzonej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa przeznaczona do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii (niezależnie od obecności czy braku zaburzeń cytogenetycznych takich jak del17p/mTP53). Skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej VEN+RTX zostały ocenione względem innej terapii skojarzonej, tj. bendamustyny z rytuksymabem (BEND+RTX) w ramach dużego randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego wysokiej wiarygodności – badania MURANO. We wspomnianym badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją m.in. ze względu na obecność/brak del17p, a w chwili przygotowywania AKL wyniki w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak del17p były dostępne dla najważniejszych punktów końcowych takich, takich jak PFS i MRD(-). Należy jednak zaznaczyć, że nie stanowi to istotnego ograniczenia przedłożonych analiz, gdyż PFS to I-rzędowy punkt końcowy w badaniu MURANO, dla oceny którego zapewniono odpowiednią moc statystyczną umożliwiającą jakiegokolwiek wnioskowanie w tym zakresie. Dlatego też wyniki analizy warstwowej (w zakresie obecności / braku del17p, a także innych czynników) dla PFS uprawniają do wnioskowania, że skuteczność VEN+RTX nie jest zależna od obecności czy braku ww. zaburzeń, jak również innych w tym odpowiedzi na wcześniejszą terapię (oporność/nawrót), wieku, rasy, płci, liczby wcześniejszych terapii (Wykres 1).</p>																																																																																																																																																																																																																					
	<p><i>Wykres 1. Wyniki analizy w podgrupach dla PFS w badaniu MURANO</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgroup</th> <th rowspan="2">Total No.</th> <th colspan="2">Venetoclax–Rituximab Group</th> <th colspan="2">Bendamustine–Rituximab Group</th> <th rowspan="2">Hazard Ratio (95% Wald CI)</th> </tr> <tr> <th>no</th> <th>median (mo)</th> <th>no</th> <th>median (mo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All patients</td> <td>389</td> <td>194</td> <td>NR</td> <td>195</td> <td>17.0</td> <td>0.17 (0.12–0.26)</td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><65 yr</td> <td>186</td> <td>97</td> <td>NR</td> <td>89</td> <td>15.4</td> <td>0.11 (0.06–0.21)</td> </tr> <tr> <td>≥65 yr</td> <td>203</td> <td>97</td> <td>NR</td> <td>106</td> <td>21.7</td> <td>0.24 (0.14–0.41)</td> </tr> <tr> <td>CLL risk status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td>178</td> <td>90</td> <td>NR</td> <td>88</td> <td>21.6</td> <td>0.14 (0.07–0.28)</td> </tr> <tr> <td>High</td> <td>211</td> <td>104</td> <td>NR</td> <td>107</td> <td>15.4</td> <td>0.19 (0.11–0.30)</td> </tr> <tr> <td>Geographic region</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>United States and Canada</td> <td>34</td> <td>16</td> <td>NR</td> <td>18</td> <td>15.8</td> <td>0.29 (0.16–0.83)</td> </tr> <tr> <td>Australia and New Zealand</td> <td>86</td> <td>44</td> <td>NR</td> <td>42</td> <td>24.5</td> <td>0.34 (0.16–0.71)</td> </tr> <tr> <td>Western Europe</td> <td>131</td> <td>66</td> <td>NR</td> <td>65</td> <td>17.1</td> <td>0.11 (0.05–0.23)</td> </tr> <tr> <td>Central and Eastern Europe</td> <td>130</td> <td>64</td> <td>NR</td> <td>66</td> <td>15.5</td> <td>0.13 (0.06–0.27)</td> </tr> <tr> <td>Asia</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>NR</td> <td>4</td> <td>13.6</td> <td>0.28 (0.03–2.69)</td> </tr> <tr> <td>No. of previous therapies</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>228</td> <td>111</td> <td>NR</td> <td>117</td> <td>16.6</td> <td>0.14 (0.08–0.24)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>100</td> <td>57</td> <td>NR</td> <td>43</td> <td>21.2</td> <td>0.24 (0.11–0.50)</td> </tr> <tr> <td>≥3</td> <td>61</td> <td>26</td> <td>NR</td> <td>35</td> <td>10.5</td> <td>0.24 (0.10–0.57)</td> </tr> <tr> <td>Effect of most recent therapy</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CLL refractory to therapy</td> <td>59</td> <td>30</td> <td>NR</td> <td>29</td> <td>13.6</td> <td>0.32 (0.15–0.70)</td> </tr> <tr> <td>Relapse of CLL</td> <td>330</td> <td>164</td> <td>NR</td> <td>166</td> <td>18.6</td> <td>0.14 (0.09–0.23)</td> </tr> <tr> <td>Chromosome 17p deletion status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Absent</td> <td>250</td> <td>127</td> <td>NR</td> <td>123</td> <td>21.4</td> <td>0.19 (0.12–0.32)</td> </tr> <tr> <td>Present</td> <td>92</td> <td>46</td> <td>NR</td> <td>46</td> <td>15.4</td> <td>0.13 (0.05–0.29)</td> </tr> <tr> <td>TP53 mutation status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unmutated</td> <td>277</td> <td>144</td> <td>NR</td> <td>133</td> <td>21.2</td> <td>0.15 (0.09–0.25)</td> </tr> <tr> <td>Mutated</td> <td>99</td> <td>48</td> <td>NR</td> <td>51</td> <td>12.9</td> <td>0.19 (0.10–0.36)</td> </tr> <tr> <td>Baseline IgHV mutation status</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unmutated</td> <td>246</td> <td>123</td> <td>NR</td> <td>123</td> <td>15.7</td> <td>0.16 (0.10–0.26)</td> </tr> <tr> <td>Mutated</td> <td>104</td> <td>53</td> <td>NR</td> <td>51</td> <td>22.9</td> <td>0.11 (0.04–0.31)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zastosowanie schematu VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycia całkowitego (OS), • przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) • przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). <p>Schemat VEN + RTX zwiększał do 90% ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), przy czym różnica względem komparatorów była szczególnie wyraźna w przypadku odpowiedzi</p>	Subgroup	Total No.	Venetoclax–Rituximab Group		Bendamustine–Rituximab Group		Hazard Ratio (95% Wald CI)	no	median (mo)	no	median (mo)	All patients	389	194	NR	195	17.0	0.17 (0.12–0.26)	Age							<65 yr	186	97	NR	89	15.4	0.11 (0.06–0.21)	≥65 yr	203	97	NR	106	21.7	0.24 (0.14–0.41)	CLL risk status							Low	178	90	NR	88	21.6	0.14 (0.07–0.28)	High	211	104	NR	107	15.4	0.19 (0.11–0.30)	Geographic region							United States and Canada	34	16	NR	18	15.8	0.29 (0.16–0.83)	Australia and New Zealand	86	44	NR	42	24.5	0.34 (0.16–0.71)	Western Europe	131	66	NR	65	17.1	0.11 (0.05–0.23)	Central and Eastern Europe	130	64	NR	66	15.5	0.13 (0.06–0.27)	Asia	8	4	NR	4	13.6	0.28 (0.03–2.69)	No. of previous therapies							1	228	111	NR	117	16.6	0.14 (0.08–0.24)	2	100	57	NR	43	21.2	0.24 (0.11–0.50)	≥3	61	26	NR	35	10.5	0.24 (0.10–0.57)	Effect of most recent therapy							CLL refractory to therapy	59	30	NR	29	13.6	0.32 (0.15–0.70)	Relapse of CLL	330	164	NR	166	18.6	0.14 (0.09–0.23)	Chromosome 17p deletion status							Absent	250	127	NR	123	21.4	0.19 (0.12–0.32)	Present	92	46	NR	46	15.4	0.13 (0.05–0.29)	TP53 mutation status							Unmutated	277	144	NR	133	21.2	0.15 (0.09–0.25)	Mutated	99	48	NR	51	12.9	0.19 (0.10–0.36)	Baseline IgHV mutation status							Unmutated	246	123	NR	123	15.7	0.16 (0.10–0.26)	Mutated	104	53	NR	51	22.9
Subgroup	Total No.			Venetoclax–Rituximab Group		Bendamustine–Rituximab Group			Hazard Ratio (95% Wald CI)																																																																																																																																																																																																													
		no	median (mo)	no	median (mo)																																																																																																																																																																																																																	
All patients	389	194	NR	195	17.0	0.17 (0.12–0.26)																																																																																																																																																																																																																
Age																																																																																																																																																																																																																						
<65 yr	186	97	NR	89	15.4	0.11 (0.06–0.21)																																																																																																																																																																																																																
≥65 yr	203	97	NR	106	21.7	0.24 (0.14–0.41)																																																																																																																																																																																																																
CLL risk status																																																																																																																																																																																																																						
Low	178	90	NR	88	21.6	0.14 (0.07–0.28)																																																																																																																																																																																																																
High	211	104	NR	107	15.4	0.19 (0.11–0.30)																																																																																																																																																																																																																
Geographic region																																																																																																																																																																																																																						
United States and Canada	34	16	NR	18	15.8	0.29 (0.16–0.83)																																																																																																																																																																																																																
Australia and New Zealand	86	44	NR	42	24.5	0.34 (0.16–0.71)																																																																																																																																																																																																																
Western Europe	131	66	NR	65	17.1	0.11 (0.05–0.23)																																																																																																																																																																																																																
Central and Eastern Europe	130	64	NR	66	15.5	0.13 (0.06–0.27)																																																																																																																																																																																																																
Asia	8	4	NR	4	13.6	0.28 (0.03–2.69)																																																																																																																																																																																																																
No. of previous therapies																																																																																																																																																																																																																						
1	228	111	NR	117	16.6	0.14 (0.08–0.24)																																																																																																																																																																																																																
2	100	57	NR	43	21.2	0.24 (0.11–0.50)																																																																																																																																																																																																																
≥3	61	26	NR	35	10.5	0.24 (0.10–0.57)																																																																																																																																																																																																																
Effect of most recent therapy																																																																																																																																																																																																																						
CLL refractory to therapy	59	30	NR	29	13.6	0.32 (0.15–0.70)																																																																																																																																																																																																																
Relapse of CLL	330	164	NR	166	18.6	0.14 (0.09–0.23)																																																																																																																																																																																																																
Chromosome 17p deletion status																																																																																																																																																																																																																						
Absent	250	127	NR	123	21.4	0.19 (0.12–0.32)																																																																																																																																																																																																																
Present	92	46	NR	46	15.4	0.13 (0.05–0.29)																																																																																																																																																																																																																
TP53 mutation status																																																																																																																																																																																																																						
Unmutated	277	144	NR	133	21.2	0.15 (0.09–0.25)																																																																																																																																																																																																																
Mutated	99	48	NR	51	12.9	0.19 (0.10–0.36)																																																																																																																																																																																																																
Baseline IgHV mutation status																																																																																																																																																																																																																						
Unmutated	246	123	NR	123	15.7	0.16 (0.10–0.26)																																																																																																																																																																																																																
Mutated	104	53	NR	51	22.9	0.11 (0.04–0.31)																																																																																																																																																																																																																

	<p>całkowitych, a także negatywizacji choroby resztkowej (MRD(-)), a więc markerów świadczących o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo.</p> <p>Warto również nadmienić, że międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej nie tylko wpisują VEN+RTX w algorytm postępowania z pacjentami z oporną/nawrotową PBL, lecz co istotne wskazują ją jako opcję preferowaną.</p> <p>pozytywne decyzje odnośnie finansowania terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu wydały uznane na świecie agencje HTA, w tym NICE, PBAC, CADTH a lek ten jest obecnie finansowany ze środków publicznych m.in.: w Niemczech, UK, Danii, Austrii, Izraelu, Kanadzie i Australii.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 26, akapit 4 Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT</p>	<p>Dotyczy: porównania pośredniego przeprowadzonego pomiędzy VEN+RTX a IBR w populacji ogólnej badań i różnicy w odsetku pacjentów z obecnością del17p w badaniach, które wykorzystano na potrzeby wspomnianego porównania.</p> <p>ODP: W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem w przedłożonej AKL przeprowadzono porównanie pośrednie. Wspomniane porównanie pośrednie przeprowadzono w populacji ogólnej badań MURANO i RESONATE, co gwarantowało odpowiednią wielkość populacji oraz dostępność wyników dla poszczególnych punktów końcowych umożliwiającą zastosowanie metod statystycznych służących do przeprowadzenia tego rodzaju oszacowań. Z uwagi brak wspólnej grupy referencyjnej i brak możliwości utworzenia sieci przejść na potrzeby metaanalizy sieciowej oraz zidentyfikowaną niespójność w obszarze charakterystyki wyjściowej pacjentów z głównych badań klinicznych (MURANO, RESONATE), do oceny względnych efektów terapeutycznych pomiędzy VEN + RTX a ibrutinibem (IBR) wykorzystano metodę MAIC (<i>matching-adjusted indirect comparison</i>). Metoda ta polega na dostosowaniu (poprzez nadanie odpowiednich wag) danych z poziomu pacjenta (<i>patient-level data</i>) z jednego badania (w tym przypadku z badania MURANO) do populacji z drugiego badania, dla którego dane z poziomu pacjenta nie były dostępne (w tym przypadku RESONATE). Metoda ta jest akceptowanym narzędziem analitycznym przez uznane agencje HTA (np. NICE), zalecanym także przez AOTMiT, gdy niemożliwe jest wykorzystanie innych technik analitycznych. Mając na uwadze zasadę przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MAIC ewentualne rozbieżności w charakterystyce wyjściowej pacjentów (np. odsetku pacjentów z del17p) z obu badań nie mają większego znaczenia na wynik porównania pośredniego, zwłaszcza, że skuteczność obu terapii, tj. VEN+RTX jak i IBR nie jest zależna od obecności czy braku del17p.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC wskazują, iż w populacji ogólnej pacjentów z nawrotową/oporną PBL terapia VEN + RTX względem IBR zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w tym zwłaszcza odpowiedź całkowitą. Nie wykazano natomiast różnic w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów. Nie wykazano natomiast różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.</p>
<p>Rozdz. 5.2., str. 33, akapit 3,4</p>	<p>Celem przeprowadzanych analiz jest przedstawienie najbardziej realnych skutków (m.in. finansowych) zachodzących w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Venclvxto.</p>

<p>Rozdz. 5.3.3. str. 38, akapit 1 Rozdz. 6.3.1. str. 47, akapit 2</p>	<p>Jest: „W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu”. Powinno być: „W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji NIE zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu”.</p>
<p>Rozdz. 5.3.4. str. 39, akapit 2</p>	<p><u>Nie zgadzamy się z wyliczeniami przedstawionymi przez Analityka AOTMiT w oparciu o art. 13 UoR.</u> Zgodnie z art. 13. ust. 3, „(...) 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. <u>Nie jest zatem zasadne przedstawienie zrównania kosztów VEN+RTX i IBR przy uwzględnieniu rocznego horyzontu czasowego</u> (zgodnie z art. 13 UoR koszty należy przedstawić w horyzoncie czasowym, w którym dana technologia jest stosowana). Należy zaznaczyć, iż VEN+RTX stosowany jest maksymalnie przez 2 lata (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego), średnio zaś przez – dane z modelu ekonomicznego), zaś terapia IBR prowadzona jest do czasu wystąpienia progresji choroby (średnio przez – dane z modelu ekonomicznego).</p>
<p>Rozdz. 8, str.53, Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego</p>	<p>Dotyczy: uwag ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego, m.in. długości czasu leczenia wenetoklaksem, częstotliwości i zasadności wykonywania poszczególnych badań w trakcie wizyt monitorujących, w tym oznaczenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz oceny kardiologicznej.</p> <p>ODP: Treść programu lekowego dla terapii złożonej z wenetoklaksu i rytuksymabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością del17p/TP53 jak i bez tych zaburzeń cytogenetycznych została uzgodniona z Ministerstwem Zdrowia. W ramach wspomnianego programu lekowego leczenie terapią złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. A zatem czas trwania terapii wenetoklaksem, jak również częstość, zasadność i zakres badań wykonywanych podczas wizyt monitorujących wynika wprost z ChPL dla poszczególnych leków, tj. wenetoklaksu (Venclyxto) i rytuksymabu (MabThera).</p> <p>Wenetoklaks to silnie działający, selektywny inhibitor białka antyapoptotycznego Bcl-2. Nadekspresję Bcl-2 obserwuje się w komórkach PBL, gdzie jest ono mediatorem przeżycia komórki nowotworowej i determinuje oporność na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z Bcl-2, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej aktywując kaspazę i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2 (Rysunek 1). Opisany powyżej mechanizm działania wenetoklaksu – inny niż dla ibrutynibu i idelalazybu - determinuje jego silne właściwości przeciwnowotworowe. W badaniu rejestracyjnym (MURANO) wykazano, że terapia VEN + RTX pozwalała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u ponad 90% chorych, w tym u blisko 30% odpowiedź ta miała charakter całkowity (dla porównania w grupie kontrolnej BEND+RTX było to odpowiednio ok 70% i 9%).</p> <p>Jednakże jednym z najistotniejszych mierników skuteczności terapii PBL (zalecanym przez EMA) jest negatywizacja choroby resztkowej (MRD(-)) potocznie nazywana głęboką odpowiedzią na leczenie (<i>deep response</i>). Wg definicji iwCCL 2018 minimalna choroba resztkowa określana jest jako obecność przetrwałych, zmienionych nowotworowo komórek w ilościach nie wystarczających do wywołania objawów klinicznych, ale będących przyczyną wznowy choroby. W związku z czym negatywizacja choroby resztkowej stanowi istotny czynnik prognostyczny (koreluje z wydłużeniem mediany PFS niezależnie od linii leczenia, rodzaju terapii oraz innych znanych czynników prognostycznych) oraz miernik skuteczności terapii.</p>

W grupie VEN + RTX w porównaniu do terapii BEND+RTX ponad 3,5-krotnie częściej obserwowano negatywizację choroby resztkowej (MRD) we krwi obwodowej (84% vs 23%) oraz ponad 13-krotnie w szpiku kostnym (27% vs 2%). Co istotne odnotowany efekt terapeutyczny utrzymywał się także po zakończeniu terapii wenetoklaksem i blisko 10 mies. okresie obserwacji MRD(-) wynosiło 45%. Uzyskanie i utrzymanie u znaczącego odsetka pacjentów negatywizacji choroby resztkowej umożliwiło skrócenie czasu trwania terapii wenetoklaksem do 24 mies., pacjenci z kolei zyskali szansę na życie w stanie remisji bez konieczności przyjmowania jakiegokolwiek terapii (w przeciwieństwie do terapii ibrutinibem czy idelalizybem, które przyjmuje się do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie), wzrostowi ulega także prawdopodobieństwo wykonania allo-HSCT dla którego warunkiem koniecznym poza zgodnym dawką i dobrym stanem ogólnym pacjenta jest remisja choroby.

Rysunek 1. Mechanizm działania wenetoklaksu



Leczenie z wykorzystaniem wenetoklaksu jak i rytuksymabu (w monoterapii jak i terapii skojarzonej) może wiązać się z ryzykiem wystąpienia tzw. zespołu rozpadu guza. W związku z czym mając na uwadze aktualne zapisy ChPL dla obu leków, zalecane jest monitorowanie pacjentów oraz podjęcie działań mających na celu redukcję tego ryzyka. Jednym z biochemicznych wykładników nasilonej martwicy komórek guza, zwłaszcza w chorobach limfoproliferacyjnych takich jak PBL, jest podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. W związku z czym choć „LDH nie wpływa na wynik leczenia” to stanowi jeden z mierników oceny ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza.

U pacjentów leczonych rytuksymabem odnotowywano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i (lub) zawału serca. Dlatego też w ChPL znajdują się zapisy zalecające ścisłe monitorowanie chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię. Z uwagi na różnorodny profil pacjentów (wywiad w zakresie chorób kardiologicznych) program lekowy nie narzuca zakresu badań wchodzących w skład oceny kardiologicznej pozostawiając tą kwestię decyzji lekarza, natomiast należy zwrócić uwagę, że ocena ta zgodnie z programem jest prowadzona tylko w trakcie terapii rytuksymabem.

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

2. 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.

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

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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

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

