

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.32.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10 C91.1)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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 będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10 C91.1)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- 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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.4.1, str. 16	<p><i>Dotyczy: opisu stanowiska wytycznych praktyki klinicznej NCCN 2019</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> Zgodnie z metodyką wytycznych NCCN wyróżniane są 2 niezależne kategorie rekomendacji: tzw. kategoria preferencji oraz kategoria oparta na sile dowodów naukowych. Wytyczne NCCN podlegają ciągłej aktualizacji a zalecenia w nich zawarte są dostosowywane do aktualnej wiedzy medycznej.</p> <p>Najnowsze wytyczne NCCN na 2021 r. [1] opublikowane we wrześniu 2020 roku jako opcje preferowane w populacji docelowej wymieniają: wenetoklaks z obinutuzumabem, akalabrutynib z/bez obinutuzumabu oraz ibrutynib nadając wszystkim trzem opcją tą samą kategorię rekomendacji, tj. kategorię 1 w przypadku populacji bez del17p oraz kategorię 2A w przypadku populacji z del17p. Oznacza to, że wymienione opcje wg NCCN to terapie charakteryzujące się udowodnioną skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Ponadto należy podkreślić, iż w warunkach polskich ani akalabrutynib ani ibrutynib nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych w populacji docelowej.</p>
Rozdz. 4.1.1, str. 21	<p><i>Dotyczy: Zawężenia populacji docelowej względem populacji głównego badania klinicznego CLL-14</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> Terapia złożona z wenetoklaksu i obinutuzumabu to opcja o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, zarejestrowana przez EMA w marcu 2020 roku w I linii leczenia PBL na podstawie wyników badania CLL-14, w którym uczestniczyli chorzy z uprzednio nieleczoną PBL oraz obecnością chorób współtowarzyszących. W ramach badania CLL-14 terapię złożoną z wenetoklaksu i obinutuzumabu oceniano względem innej terapii złożonej czyli chlorambucylu dodanego do obinutuzumabu, która w warunkach polskich stanowi opcję najskuteczniejszą i najczęściej stosowaną u chorych z obecnością chorób współtowarzyszących, przy czym jej refundacja w ramach programu B.79 dotyczy tylko pacjentów ze stanem sprawności WHO = 1.</p> <p>Z tego względu populację docelową dla wnioskowanej interwencji zawężono również do stanu sprawności WHO= 1, przy czym skuteczność kliniczna ocenianej interwencji jest niezależna od powyższego czynnika, jak również od innych czynników prognostycznych (np. obecności del17p, mTP52). Oznacza to, że wnioski uzyskane dla populacji ogólnej (ITT) w badaniu CLL-14 odnoszą się również do populacji docelowej, tj. chorych ze stanem sprawności WHO = 1. W przedłożonej analizie klinicznej zaprezentowano wyniki analizy w podgrupie z WHO= 1, które były spójne z rezultatami dotyczącymi całej populacji.</p>

<p>Rozdz. 4.1.1, str. 21</p>	<p><i>Dotyczy: Schematu dawkowania w grupie kontrolnej w badaniu CLL-14</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> W badaniu CLL-14 w grupie kontrolnej zastosowano schemat leczenia nie w pełni odpowiadający warunkom polskim, tzn. poza 6 cyklami terapii chlorambucyl + obinutuzumab zastosowano dodatkowe 6 cykli terapii chlorambucylem. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia analizy, gdyż pomimo podania dodatkowych 6 cykli chlorambucylu efekty terapeutyczne uzyskane w ramieniu kontrolnym badania CLL-14 były zbliżone jak w przypadku standardowego schematu chlorambucyl + obinutuzumab, aktualnie stosowanego w warunkach polskich (badanie CLL-11) [2]. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że EMA nie zakwestionowała wyboru komparatora, a także zastosowanego schematu dawkowania.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.2, str. 26</p>	<p><i>Dotyczy: braku istotnych statystycznie różnic w zakresie OS dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> W dostępnych analizach cząstkowych dla badania CLL-14 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w zakresie długości przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi interwencjami. Bezpośrednią przyczyną tego stanu najpewniej jest zbyt krótki okres obserwacji. Należy bowiem zwrócić uwagę na fakt, że populacja uczestnicząca w badaniu CLL-14 cechuje się stosunkowo dobrym rokowaniem nawet przy zastosowaniu terapii złożonej z chlorambucylu z obinutuzumabem a śmiertelność w pierwszych latach leczenia może być związana z czynnikami innymi niż PBL. W sposób pośredni potwierdzają to wyniki badania CLL-11, w którym różnice w śmiertelności pomiędzy schematem chlorambucyl z obinutuzumabem a schematem chlorambucyl z rytuksymabem potwierdzono dopiero po okresie obserwacji z medianą wynoszącą niespełna 60 mies., natomiast w momencie oceny wniosku różnica ta była nieistotna statystycznie [2, 3] Wydaje się zatem, że ocena ewentualnych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wymaga dłuższego horyzontu czasowego, co zostało potwierdzone przez EMA [4]. Z tego też względu agencje regulatorowe, takie jak EMA czy FDA, w badaniach dotyczących I linii PBL zalecają ocenę skuteczności przede wszystkim w odniesieniu do PFS (I-rzędowy punkt końcowy), która powinna być uzupełniana pomiarem MRD(-) oraz OS w ramach II-rzędowych punktów końcowych [5]. Niektóre organizacje naukowe zajmujące się tematyką PBL (iwCLL) wskazują nawet, że w badaniach dotyczących populacji UNFIT stosowanie PFS ma większe znaczenie niż OS [6], a dostępne dowody naukowe potwierdzają, że PFS jest odpowiednim surogatem dla OS w I linii leczenia PBL [7]. W tym miejscu należy również przypomnieć, że I-rzędowym punktem końcowym w badaniu CLL-14 był właśnie PFS, [REDACTED]</p>

	
<p>Rozdz. 5.1.1, str. 35</p>	
<p>Bibliografia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 1.2021. 2. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01010061. 3. (2015) Zlecenie 60/2015 dotyczące produktu leczniczego Gazyvaro w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4026-060-2015-zlc. 4. EMA. (2020) CHMP group of variations including an extensions of indication assessment report. Venclyxto. Procedure No. EMEA/H/C/004106/II/0023/G [Dane dostarczone przez Zamawiającego]. 5. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. 6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, i in. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. <i>Blood</i> 131(25):2745–2760. 7. Baculea S, Horsburgh S, Chadda S. (2019) Progression-free survival predicts overall survival in frontline CLL. <i>EHA Libr.</i> (PF389):. 8. Hus I, Wołowicz D. (2020) Wytyczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf. 9. (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 4.2020. 10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al., ESMO Guidelines Committee. (2015) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO</i> 26 Suppl 5:v78-84.

* 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.

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

--	--

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