

- 1) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie I przedmiotowego pisma, dotyczącej nieuwzględnienia w przedłożonych analizach jako komparatorów schematów HDMP (duże dawki metyloprednizolonu) + rytuksymab oraz CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Na początku należy podkreślić, że w przedłożonych analizach u chorych na CLL wcześniej nieleczonych przeprowadzono porównawczą ocenę wobec aż 4 komparatorów (FCR, OBI+CHB, R+CHB, BR), które można uznać za najczęściej wymieniane w wytycznych i najbardziej skuteczne (przy braku refundacji inhibitorów BCR i BCL2 w polskich warunkach w docelowej populacji). Wymagało to wykonania szerokiego porównania pośredniego oraz włączenia 23 publikacji prezentujących wyniki 9 badań RCT.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą nieuwzględnienia spośród komparatorów schematu:

- a. HDMP + rytuksymab: brak uwzględnienia tego schematu został odpowiednio uargumentowany w tabeli 51 Analizy problemu decyzyjnego, którą załączono również poniżej („duże dawki kortykosteroidów (metyloprednizolon) +/- rytuksymab”). Przy takiej mnogości potencjalnych terapii do uwzględnienia w roli komparatora, aby wyselekcjonować te najbardziej adekwatne przyjęto cztery kryteria, **które musiały być spełnione łącznie**:
 - Zalecany przez polskie wytyczne;
 - Refundowany w Polsce;
 - Wskazany przez ankietowanych ekspertów klinicznych;
 - Zalecany przez europejskie wytyczne (ESMO, DGHO).

Co należy podkreślić schemat ten nie spełnił połowy kryteriów, w związku z czym nie został zakwalifikowany do roli komparatora. Pomimo jego refundacji, nie był wskazywany wśród terapii najczęściej stosowanych w rzeczywistej polskiej praktyce klinicznej przez ekspertów ankietowanych w toku prac nad przedłożonymi analizami. Najnowsze europejskie wytyczne praktyki klinicznej (zalecenia ESMO z 2020 r. [ESMO 2020], DGHO z 2020 r. [DGHO 2020], HOVON z 2020 r. [HOVON 2020], FILO z 2020 r. [FILO 2020], GELLC z 2020 r. [GELLC 2020]) w ogóle nie wskazują, aby schemat HDMP + rytuksymab mógł być stosowany u chorych na CLL. Schemat ten jest wskazywany w polskich wytycznych praktyki klinicznej (zarówno w wytycznych PTHiT_PALG-CLL z 2021 r. [PTHiT_PALG-CLL 2021] (**Załącznik nr 1**), jak i PTOK z 2020 r. [PTOK 2020]) jako opcja w leczeniu I linii chorych na CLL, odpowiednia dla pacjentów z obecną delecją 17p i/lub mutacją TP53, przy czym doprecyzowano, iż **schemat ten wskazano jako zalecany**

jedynie z uwagi na brak refundacji inhibitorów BCR i BCL2 w warunkach polskich. Z uwagi na powyższe należy przyjąć, że nieuwzględnienie schematu HDMP + rytuksymab spośród komparatorów nie stoi w sprzeczności z wymaganiami minimalnymi, jak również z wytycznymi AOTMiT, gdyż nie stanowi podstawowego leczenia powszechnie zalecanego wytycznymi praktyki klinicznej, zgodnego z obecnym stanem wiedzy oraz powszechnie stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej, czyli sposobu postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. W przedłożonych analizach uwzględniono natomiast inne komparatory, powszechnie zalecane wytycznymi praktyki klinicznej i refundowane w warunkach polskich, które zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów stanowią rzeczywistą praktykę kliniczną we wnioskowanej populacji docelowej. Ponadto schemat ten nie stanowi pełnej immunochemioterapii (standardu wskazywanego jako podstawowy przy braku dostępu do inhibitorów BCR), zatem nie należy oczekiwać jego wyższej skuteczności od innych uwzględnionych w analizach zalecanych komparatorów, tak więc podejście takie należy uznać za konserwatywne.

Tabela 1. Podsumowanie doboru komparatorów w podgrupie chorych na CLL z wysokim ryzykiem genetycznym progresji w ramach I linii leczenia.

Czynniki uwzględnione w doborze komparatorów					
Rozważane terapie	Zalecany przez polskie wytyczne	Refundowany w Polsce	Wskazany przez ankietowanych ekspertów klinicznych	Zalecany przez wytyczne europejskie (ESMO, DGHO)	Komparator
inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE
alemtuzumab + metyloprednizolon	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
duże dawki kortykosteroidów (metyloprednizolon) +/- rytuksymab	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
FCR/CCR	TAK	TAK	TAK	TAK ¹	TAK
przeciwciało anti-CD20 + chlorambucyl (OBI+CHB lub R+CHB)	TAK	TAK ²	TAK	TAK	TAK
bendamustyna + rytuksymab	TAK ⁴	TAK ³	TAK	TAK ⁴	TAK

1 ogółem NIE z wyjątkiem chorych ze zmutowanym stanem genów *IGHV* i polskich wytycznych praktyki klinicznej;

2 OBI+CHB finansowany dla pacjentów z współchorobowością uniemożliwiającą zastosowanie fludarabiny w pełnej dawce;

3 bendamustyna objęta refundacją w leczeniu I linii u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę;

4 jako opcja alternatywna u chorych w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie.

- b. CCR: w odnalezionych wytycznych klinicznych schemat CCR opisywany jest rzadko, wyłącznie w polskich wytycznych praktyki klinicznej, a dodatkowo jego stosowanie traktowane jest w nich równorzędnie (zamiennie) ze schematem FCR (*PTHiT_PALG-CLL 2021, PTOK 2020*). Pozostałe odnalezione dokumenty (*ESMO 2020, FILO 2020, HOVON 2020*) wskazują na zasadność stosowania schematu FCR. Z uwagi na powyższe należy przyjąć, że nieuwzględnienie schematu CCR nie stoi w sprzeczności z wymaganiami minimalnymi, jak również z wytycznymi AOTMiT, gdyż w analizie uwzględniono schemat równorzędny – FCR, powszechnie zalecany wytycznymi praktyki klinicznej i refundowany w warunkach polskich, który zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów stanowią rzeczywistą praktykę kliniczną we wnioskowanej populacji docelowej.
- 2) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie II.1 przedmiotowego pisma, odnoszącej się do braku przeprowadzenia w ramach analizy ekonomicznej porównania z jednym z komparatorów wskazanych na etapie analizy problemu decyzyjnego – wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

Odpowiedź Wnioskodawcy

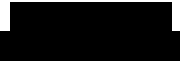
W analizie ekonomicznej **ibrutinib** uznano za **główny komparator** dla wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu ponieważ jest najdłużej finansowaną terapią celowaną w terapii chorych z oporną/nawrotową PBL z obecnością del17p/mutacją TP53, poza tym jak wynika z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych jest stosowany przez zdecydowaną większość chorych z oporną/nawrotową PBL z obecnością del17p/mutacją TP53, a ponad to należy do tej samej grupy terapeutycznej co akalabrutynib, tj. inhibitory kinazy Brutona w formie doustnej. Z tego względu, w stosunku do analizy klinicznej zrezygnowano z uwzględnienia jako komparatora skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem ze względu na pomijalny wpływ tego schematu na rozważania ekonomiczne. Od niespełna 2 lat w przedmiotowym wskazaniu finansowaniem objęte są 2 terapie celowane, w związku z czym na przestrzeni tak długiego czasu doszło już do stabilizacji w zakresie podziału rynku pomiędzy lekami reprezentującymi dwie odmienne grupy terapeutyczne, tj. inhibitor kinazy Brutona oraz antagonistą BCL2. Według ankietowanych ekspertów klinicznych refundacja akalabrutynibu nie powinna wpłynąć istotnie na częstość stosowania tych dwóch typów terapii. Jeden z nich wskazał na kompletny brak wpływu refundacji akalabrutynibu na liczebność chorych, która będzie kwalifikowana do schematu WEN+R, natomiast drugi na marginalny, wręcz pomijalny wpływ, co

oznacza, że akalabrutynib nie będzie wybierany przez lekarzy zamiast wenetoklaksu do zastosowania u pacjentów z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową.

Jednakże w odpowiedzi na powyższą uwagę Agencji przeprowadzono dodatkowe obliczenia mające na celu porównanie kosztów pełnej pacjento-terapii z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji oraz terapii skojarzonej wenetoklaksem oraz rytuksymabem w ramach wskazania leczenia pacjentów z przewlekłą, oporną lub nawrotową białaczką limfocytową.

W poniższej tabeli przedstawiono metodykę przeprowadzonego porównania.

Tabela 2. Podsumowanie metodyki porównania kosztów akalabrutynibu z terapią skojarzoną wenetoklaksem i rytuksymabem.

Parametr	Przyjęta wartość/założenie	Uzasadnienie	
Długość pacjento-terapii	Akalabrutynib: 38,3 miesięcy WEN+R: 24,9 miesięcy	Mediana czasu ekspozycji na leczenie w badaniu <i>ELEVATE-RR</i> (<i>Hillmen 2021</i>) oraz maksymalny czas terapii WEN+R w ramach programu lekowego B.103 (MZ 20/08/2021)	
Schemat dawkowania	WEN <ul style="list-style-type: none"> w 1. tygodniu: 20 mg/dzień w 2. tygodniu: 50 mg/dzień w 3. tygodniu: 100 mg/dzień w 4. tygodniu: 200 mg/dzień w 5. tygodniu i kolejnych: 400 mg/dzień 	Zgodnie z zapisami programu lekowego B.103 (MZ 20/08/2021)	
	R <ul style="list-style-type: none"> cykl 1.: 375 mg/m²/cykl cykle 2.-6.: 500 mg/m²/cykl 	Zgodnie z zapisami programu lekowego B.103 (MZ 20/08/2021)	
	Akalabrutynib	200 mg/dzień	Zgodnie z ChPL i zapisami proponowanego programu lekowego
Koszt jednostkowy substancji czynnych	WEN	1,54 zł/mg	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (<i>platformazakupowa.pl</i>), data wyszukiwania: 25.06.2021
	R	3,82 zł/mg	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii na miesiąc marzec 2021
	Akalabrutynib		Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy
Koszty administracji leczenia	Podanie doustne	0,00 zł/opakowanie	Wydanie leku w ramach wizyt związanych z monitorowaniem leczenia.
	Podanie dożylnie	486,72 zł/infuzję	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (<i>DGL 59/2021</i>)
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	Akalabrutynib	2 598,00 zł/rok	Wysokość ryczałtu rocznego w PL B.92 (<i>DGL 59/2021</i>)
	WEN+R	1. rok: 3 242,00 zł kolejne: 1 090,00 zł	Wysokość ryczałtu rocznego w PL B.103 (<i>DGL 59/2021</i>)

Parametr	Przyjęta wartość/założenie		Uzasadnienie
Koszty terapii migotania przedsionków	Akalabrutynib	160,84 zł	Pełne obliczenia omówiono w dokumencie <i>AE Calquence 2021</i>
	WEN+R	0,00 zł	Założenie konserwatywne w obliczu braku danych dotyczących częstości występowania rozważanego zdarzenia niepożądanego

Przyjmując powyższe założenia, zasadniczo spójne z przyjętymi w przeprowadzonym w pierwotnej analizie porównaniem akalabrutynib vs ibrutynib w populacji pacjentów z r/r CLL, otrzymane wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariacie uwzględniającym zaproponowany RSS wskazują na około [REDACTED] oszczędności w trakcie pojedynczej pacjento-terapii w przypadku zastąpienia WEN+R przez akalabrutynib.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów generowanych w trakcie pojedynczej pełnej pacjento-terapii, tj. w horyzoncie odpowiadającym pełnej terapii akalabrutynibem i wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Tabela 3. Zestawienie kosztów pojedynczej pacjento-terapii (r/r CLL)

Kategoria kosztowa	Akalabrutynib	WEN+R
Koszty lekowe (z RSS)	[REDACTED]	474 124 zł
Koszty lekowe (bez RSS)	[REDACTED]	
Koszty administracji	0 zł	2 920 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	8 292 zł	4 416 zł
Koszty diagnostyki migotania przedsionków	161 zł	0 zł
Koszt całkowity (z RSS)	[REDACTED]	481 460 zł
Koszt całkowity (bez RSS)	[REDACTED]	

Jak można zauważyć, główną kategorią kosztową w obu ramionach są koszty lekowe porównywanych interwencji, które odpowiadają za około [REDACTED] całkowitych kosztów.

Poniższa tabela prezentuje natomiast inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia terapii skojarzonej WEN+R przez akalabrutynib.

Tabela 4. Wyniki inkrementalnej analizy CMA dla pojedynczej pacjento-terapii (r/r CLL).

Kategoria kosztowa	Akalabrutynib vs. WEN+R
Koszty lekowe (z RSS)	██████████
Koszty lekowe (bez RSS)	██████████
Koszty administracji	-2 920 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	3 876 zł
Koszty diagnostyki migotania przedsionków	161 zł
Koszt całkowity (z RSS)	██████████
Koszt całkowity (bez RSS)	██████████

Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka w horyzoncie pojedynczej pacjento-terapii należy oczekiwać oszczędności w kwocie około ██████████ (redukcja kosztów o około ████████) nawet przy uwzględnieniu dłuższego czasu leczenia w przypadku akalabrutynibu. Zaproponowany RSS pozwala obniżyć całkowite koszty lekowe generowane w trakcie pojedynczego przeciętnego cyklu leczenia o ██████████, stąd też w przypadku braku jego uwzględnienia terapia lekiem Calquence® prowadzi do ██████████ dodatkowych wydatków w zestawieniu z terapią skojarzoną WEN+R. Jak widać, pierwotne pominięcie porównania z wenetoklaksem można więc uznać za podejście konserwatywne. Wszystkie obliczenia znajdują się również w zaktualizowanym modelu będącym załącznikiem do niniejszego pisma (**Załącznik nr 2**).

- 3) W związku z uwagami zawartymi w punktach II.2 oraz II.5 dotyczącymi wskazania parametrów wejściowych modelu ekonomicznego, dla których zasadnym byłoby przeprowadzenie dodatkowej analizy wrażliwości.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach odpowiedzi na sugestię analityków AOTMiT dotyczącą uwzględnienia w analizie wrażliwości dodatkowych parametrów przeprowadzono obliczenia w trzech scenariuszach wrażliwości przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 5. Dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zmienności
Długość terapii IBR stosowanej w leczeniu po progresji choroby	220 miesięcy	35,5 miesiąca	Mediana długości ekspozycji na leczenie w badaniu ELEVATE-RR (Hillmen 2021)

Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zmienności
Przeciętna powierzchnia ciała pacjenta	██████████	1,86 m ²	Przeciętna wartość BSA u dorosłych pacjentów onkologicznych (<i>Sacco 2010</i>) Dla mężczyzn: 1,91 m ² Dla kobiet: 1,79 m ² Odsetek kobiet w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> : 38%
Koszt opieki końca życia	11 273,13 zł	4 176,84 zł	Wartość przyjęta w analizie ekonomicznej dla ibrutynibu (<i>AWA Imbruvica 2019</i>)

Otrzymane w powyższych scenariuszach wyniki przedstawiono w kolejnych tabelach.

Tabela 6. Inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne – AW z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszty inkrementalne				Efekty zdrowotne (QALY)			
	AKA vs. CHB+OBI	AKA vs. CHB+R	AKA vs. B+R	AKA vs. FCR	AKA vs. CHB+OBI	AKA vs. CHB+R	AKA vs. B+R	AKA vs. FCR
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	1,548	3,512	3,374	3,165
Długość terapii IBR	██████████	██████████	██████████	██████████	1,548	3,512	3,374	3,165
Powierzchnia ciała pacjenta	██████████	██████████	██████████	██████████	1,548	3,512	3,374	3,165
Koszt opieki końca życia	██████████	██████████	██████████	██████████	1,548	3,512	3,374	3,165

Tabela 7. Wartość ICUR oraz ceny progowe – AW z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	ICUR [zł/QALY]				Progowa cena zbytu netto Calquence, 60 kaps. a 100 mg			
	AKA vs. CHB+OBI	AKA vs. CHB+R	AKA vs. B+R	AKA vs. FCR	AKA vs. CHB+OBI	AKA vs. CHB+R	AKA vs. B+R	AKA vs. FCR
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Długość terapii IBR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Powierzchnia ciała pacjenta	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki końca życia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W przypadku wariantu analizy uwzględniającego RSS jedynie zmiana długości leczenia ibrutynibem w ramach leczenia po progresji doprowadziła do zauważalnych zmian w wynikach analizy. Skrócenie

długości terapii doprowadziło do wzrostu wartości ICUR o około 9,7% w przypadku porównania z CHB+OBI oraz około 6% w przypadku pozostałych porównań.

Tabela 8. Inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne – AW bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszty inkrementalne				Efekty zdrowotne (QALY)			
	AKA vs. CHB+OBI	AKA vs. CHB+R	AKA vs. B+R	AKA vs. FCR	AKA vs. CHB+OBI	AKA vs. CHB+R	AKA vs. B+R	AKA vs. FCR
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████	1,548	3,512	3,374	3,165
Długość terapii IBR	████████	████████	████████	████████	1,548	3,512	3,374	3,165
Powierzchnia ciała pacjenta	████████	████████	████████	████████	1,548	3,512	3,374	3,165
Koszt opieki końca życia	████████	████████	████████	████████	1,548	3,512	3,374	3,165

Tabela 9. Wartość ICUR oraz ceny progowe – AW bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	ICUR [zł/QALY]				Progowa cena zbytu netto Calquence, 60 kaps. a 100 mg			
	AKA vs. CHB+OBI	AKA vs. CHB+R	AKA vs. B+R	AKA vs. FCR	AKA vs. CHB+OBI	AKA vs. CHB+R	AKA vs. B+R	AKA vs. FCR
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Długość terapii IBR	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Powierzchnia ciała pacjenta	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt opieki końca życia	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

W ramach wariantu bez RSS zmiany względne są istotnie niższe, gdyż żaden z rozważanych dodatkowo wariantów nie ma wpływu na główny składnik kosztów inkrementalnych – koszty lekowe Calquence®. Wszystkie obliczenia znajdują się również w zaktualizowanym modelu będącym załącznikiem do niniejszego pisma (**Załącznik nr 2**).

- 4) W odniesieniu do uwagi zamieszczonej w punkcie II.3 przedmiotowego pisma, wskazującej na brak możliwości modyfikacji części parametrów wejściowych modelu ekonomicznego w ramach załączonego dokumentu elektronicznego przygotowanego w skoroszybie Microsoft Excel:

Odpowiedź Wnioskodawcy

Uwagę analityków Agencji należy uznać za niezasadną. Poprzez zmiany wartości parametrów w obrębie arkusza 'Country_data' możliwa jest modyfikacja wszystkich założeń dotyczących kosztów leczenia po progresji, w tym wymienionych jako przykład w ramach uwagi czasów trwania leczenia poszczególnymi interwencjami na etapie choroby zaawansowanej.

- 5) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie II.4 przedmiotowego pisma, dotyczącej zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy i konieczności przeprowadzenia stosownych obliczeń w ramach analizy ekonomicznej:

Odpowiedź Wnioskodawcy

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analizę minimalizacji kosztów) wyniki obliczeń dotyczących cen progowych przeprowadzone w ramach analizy podstawowej pokrywają się z oszacowaniami zgodnymi z opisanymi w ramach wymagań minimalnych w przypadku zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej (MZ 08/01/2021).

Jako uzupełnienie w odpowiedzi na powyższą uwagę przeprowadzono dodatkowo obliczenia dotyczące wartości wskaźników kosztów-użyteczności (CUR, z ang. *Cost-Utility Ratio*) dla uwzględnionych w ramach wskazania r/r CLL komparatorów.

Wartość użyteczności stanu zdrowia przyjęto za równą 0,60, niezależnie od otrzymywanego leczenia (zgodnie z założeniem o równej skuteczności), którą wyznaczoną na podstawie oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy kosztów-użyteczności dla wskazania 1L CLL – jest to wartość przypisana w tej analizie stanowi po progresji choroby.

Tabela 10. Wyniki oszacowań dotyczących wskaźników użyteczności kosztów dla wskazania r/r CLL.

Komparator	Koszt całkowity w ramieniu akalabrutynibu	Koszt całkowity w ramieniu komparatora	Efekty zdrowotne w ramieniu komparatora	CUR dla komparatora	Progowa cena zbytu netto	Progowa urzędowa cena zbytu
Ibrutynib	████████	140 449 zł	0,60 QALY	234 081 zł	████████	████████
WEN+R	████████	481 460 zł	1,92 QALY	251 415 zł	█	█

Technologią opcjonalną o najniższym wskaźniku CUR na podstawie przeprowadzonych oszacowań jest monoterapia ibrutynibem. Oszacowana względem tego komparatora progowa cena zbytu netto dla opakowania Calquence, 60 tab. a 100 mg wynosi ██████████, natomiast urzędowa cena zbytu (po uwzględnieniu 8% podatku VAT) ██████████. Wszystkie obliczenia znajdują się również w zaktualizowanym modelu będącym załącznikiem do niniejszego pisma (Załącznik nr 2).

- 6) W odniesieniu do uwag zawartych **w punkcie III.1** przedmiotowego pisma, dotyczących uwzględnienia w ramach analizy wpływu na budżet wyłącznie pacjentów leczonych ibrutynibem lub terapią skojarzoną wenetoklaksem i rytuksymabem w ramach wskazania rrCLL:

Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach uwagi niesłusznie uznano, że zawężenie oszacowania populacji docelowej do wyłącznie pacjentów leczonych obecnie w ramach programów lekowych B.92 (ibrutynib) oraz B.103 (wenetoklaks + rytuksymab) prowadzi do pominięcia pacjentów, którzy stanowią potencjalną populację, w której akalabrutynib mógłby być stosowany.

Analitycy Agencji swoją uwagę uzasadniają tym, że oszacowanie pomija pacjentów leczonych innymi interwencjami, poza wskazanymi programami lekowymi. Na etapie analizy problemu decyzyjnego, dla akalabrutynibu w ramach wskazania opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej nie wyróżniono jednakże innych interwencji, które można uznać za technologię opcjonalne w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia. Biorąc dodatkowo pod uwagę, że rozważany w analizie wpływ na budżet horyzont czasowy obejmuje lata 2022-2023, tj. okres 5-6 lat od momentu refundacji w Polsce głównego komparatora w rozważanym wskazaniu, tj. leku Imbruvica® (początek refundacji 09.2017), który należy uznać za wystarczający, aby terapia ibrutynibem stała się złotym standardem leczenia w rozważanej populacji, powyższą uwagę należy zdecydowanie uznać za niezasadną. Ze względu na dostępność w Polsce refundowanych nowoczesnych terapii ukierunkowanych na rozważany problem zdrowotny, rekomendowanych przez wytyczne oraz o udokumentowanej wysokiej skuteczności, należy przyjąć, że chorzy, którzy takiego leczenia nie otrzymają zgodnie założeniami scenariusza istniejącego, w scenariuszu nowym nadal nie będą się do niego kwalifikować, gdyż kluczowe kryteria włączenia na terapię akalabrutynibem są takie same, jak innych obecnie refundowanych innowacyjnych terapii.

- 7) W odniesieniu do uwagi zawartej **w punkcie III.2** przedmiotowego pisma, dotyczącej braku uwzględnienia przejmowania rynku od schematu wenetoklaks + rytuksymab w ramach analizy wpływu na budżet:

Odpowiedź Wnioskodawcy

Powyższe założenie przyjęto w ramach wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) analizy, kierując się po pierwsze podobieństwem akalabrutynibu oraz ibrutynibu – zakładając, że to właśnie ibrutynib będzie pierwszą technologią opcjonalną zastępowaną przez wnioskowaną interwencję

w przypadku refundacji, a po drugie wynikami przeprowadzonego badania ankietowego, w ramach, którego eksperci wskazali, że przejmowanie pacjentów od obecnie refundowanego schematu WEN+R będzie sporadyczne. Powyższe założenie zostało dokładnie opisane w ramach analizy wpływu na budżet (zob. Rozdział 4.2, str. 33):

W ramach odpowiedzi udzielonych w badaniu ankietowym eksperci wskazali, że w zakresie leczenia r/r CLL główną terapią zastępowaną przez akalabrutynib będzie monoterapia ibrutynibem (spadek średnich udziałów z [REDACTED] do [REDACTED] w populacji z mTP53/del17p oraz ze [REDACTED] do [REDACTED] w populacji bez mTP53/del17p), co tłumaczone jest przez ekspertów korzystniejszym profilem bezpieczeństwa leku z tej samej grupy terapeutycznej. Jednocześnie eksperci są zgodni, że przypadki zastępowania terapii skojarzonej WEN+R przez akalabrutynib w przypadku jego refundacji będą w tym wskazaniu sporadyczne ([REDACTED]). Już teraz lekarze mają dostęp do leczenia inhibitorem kinazy Brutona (ibrutynibem), w zakresie pokrywającym się z wnioskowanym dla leku Calquence® w r/r CLL, można zatem uznać, że pacjenci kierowani są na leczenie WEN+R wyłącznie w przypadku, gdy terapia inhibitorem kinazy Brutona jest dla nich niewskazana bądź też zakładane jest, że immunoterapia wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 przyniesie większe korzyści dla pacjenta. W obu tych przypadkach refundacja kolejnego inhibitora kinazy Brutona nie powinna wpłynąć zatem na udział rynkowy WEN+R, co potwierdzają również wyniki badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych. Biorąc powyższe pod uwagę, w wariantcie podstawowym analizy zdecydowano się nie zmniejszać udziałów terapii WEN+R w scenariuszu nowym, zakładając tym samym brak zastępowania tej strategii leczenia przez akalabrutynib w przypadku jego refundacji.

Należy również zaznaczyć, że ze względu na istotność powyższego założenia, jego wpływ na wyniki był analizowany w ramach analizy wrażliwości (zob. Scenariusz 8. Zastępowanie terapii WEN+R w r/r CLL, Rozdział 10.3). W wariantcie tym, w związku z niższym kosztem terapii akalabrutynibem niż wenetoklaksem, uzyskany wynik analizy wpływu na budżet był bardziej korzystny, niż w wariantcie podstawowym.

- 8) W odniesieniu do uwagi zawartej w punkcie III.3 przedmiotowego pisma, wskazującej pominięcie kosztów leczenia pacjentów bez del17p/mTP53 po niepowodzeniu terapii

skojarzonej wenetoklaksem i rytuksymabem w oszacowaniu aktualnych na 2020 rok wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w rozważanym wskazaniu:

Odpowiedź Wnioskodawcy

Uwagę należy uznać za zasadną – w oszacowaniu aktualnych na 2020 rok wydatków płatnika publicznego faktycznie pominięto koszty leczenia około 23 pacjentów, którzy w 2020 roku spełnialiby kryteria włączenia do populacji docelowej w ramach wskazania [REDAKTOWANE]. Pominięcie kosztów ich leczenia uzasadniono brakiem refundacji leku Imbruvica® w rozważanym wskazaniu w 2020 roku, co jednakże faktycznie nie stanowi wystarczającego uzasadnienia do pominięcia wspomnianych kosztów w ramach omawianych obliczeń.

W celu korekty przedstawionych w analizie oszacowań przeprowadzono dodatkowe obliczenia dla wspomnianej grupy pacjentów. Dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że pacjenci Ci w przypadku braku refundacji ibrutynibu leczeni będą terapią skojarzoną bendamustyną oraz rytuksymabem. Jednoroczny całkowity koszt terapii B+R, uwzględniający zarówno koszty lekowe, jak i pozostałe bezpośrednie kategorie kosztowe w ramach analizy wpływu na budżet oszacowano na 29 628 zł. Po przemnożeniu liczebności pominiętej w oszacowaniu grupy pacjentów (23 pacjentów) przez jednoroczny koszt terapii (29 628 zł), oszacowano, że kwota wydatków płatnika publicznego, o którą niedoszacowane są przedstawione w analizie wpływu na budżet oszacowania, wynosi **688 669 zł**.

W poniższej tabeli przedstawiono pierwotne oszacowania wydatków płatnika publicznego w 2020 roku oraz skorygowane oszacowania, uwzględniające dodatkowo powyżej oszacowaną kwotę.

Tabela 11. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria	Koszt- ogółem	Koszt- 1L CLL	Koszt- r/r CLL
Całkowite koszty płatnika (pierwotne oszacowanie)	29 704 899 zł	2 176 159 zł	27 528 740 zł
Całkowite koszty płatnika (skorygowane oszacowanie)	30 393 569 zł	2 176 159 zł	28 217 410 zł

- 9) W odniesieniu do uwagi zawartych w punkcie III.4 przedmiotowego pisma dotyczącej arbitralnego doboru testowanej w ramach analizy wrażliwości wartości dotyczącej odsetka pacjentów z przewlekłą białaczką, u których wykonywana jest ocena genetyczna w okresie przed pierwszą linią leczenia:

Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach odpowiedzi na uwagę Agencji przeprowadzono obliczenia w dwóch dodatkowych wariantach analizy wrażliwości, w których zamiast arbitralnych odsetków pacjentów testowanych genetycznie na obecność mutacji genetycznych w okresie przed rozpoczęciem pierwszej linii przyjęto na podstawie minimalnych oraz maksymalnych odsetków spośród odpowiedzi ekspertów udzielonych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego.

Tabela 12. Dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Minimalny odsetek pacjentów z diagnostyką przed 1L CLL	██████████	██████████ ██████████	Najmniejsze z odsetków podanych przez ekspertów w ramach badania ankietowego
Maksymalny odsetek pacjentów z diagnostyką przed 1L CLL	██████████	██████████ ██████████	Najwyższe z odsetków podanych przez ekspertów w ramach badania ankietowego

W kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla wariantu z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS przedstawiono wyniki analizy w dwóch dodatkowych scenariuszach wrażliwości.

Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku Calquence®.

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Scenariusz aktualny	██████████	██████████
	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	w tym lek Calquence®	██████████	██████████
	Inkrementalne	██████████	██████████
Minimalny odsetek pacjentów z diagnostyką przed 1L CLL	Scenariusz aktualny	██████████	██████████
	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	w tym lek Calquence®	██████████	██████████
	Inkrementalne	██████████	██████████
Maksymalny odsetek pacjentów z diagnostyką przed 1L CLL	Scenariusz aktualny	██████████	██████████
	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	w tym lek Calquence®	██████████	██████████
	Inkrementalne	██████████	██████████

Przyjęcie minimalnego odsetka pacjentów, u których przeprowadzana jest diagnostyka genetyczna w scenariuszu nowym przed rozpoczęciem leczenia prowadzi do spadku całkowitych wydatków inkrementalnych o ██████ w pierwszym oraz ██████ w drugim roku analizy w stosunku do wariantu

przedstawionej analizie klinicznej, badanie to zostało opisane w oparciu o dostępne doniesienia konferencyjne oraz dane z portalu *clinicaltrials.gov*. W większości, przedstawiony opis nie uległ zmianie, dodano jednak nowe dane dostępne w publikacji głównej. Ogółem wprowadzono następujące zmiany:

- Zaktualizowano opis przepływu pacjentów w badaniu
- Uzupełniono i uszczegółowiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów
- Uzupełniono charakterystykę wyjściową pacjentów
- Dodano wyniki analizy PFS w wybranych podgrupach chorych
- Dodano wyniki oceny odpowiedzi na leczenie
- Uzupełniono opis bezpieczeństwa o dodatkowe kategorie zdarzeń oraz poszczególne zdarzenia niepożądane, raportowane w głównej publikacji

Uaktualniony opis badania *ELEVATE RR* przedstawiono w **Załączniku nr 3**.

Z poważaniem,

Załączniki

Załącznik nr 1: Wytyczne PTHiT_PALG CLL 2021.docx

Załącznik nr 2: Calquence CLL AE_Model v_1.4.xlsm

Załącznik nr 3: Zaktualizowany opis badania ELEVATE RR.docx

Załącznik nr 4: obecny status refundacji w krajach EU i EFTA.docx

Piśmiennictwo

<i>AWA Imbruvica 2010</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)”. Analiza weryfikacyjna nr. OT.4331.2.2019. Data ukończenia: 21.03.2019 r.
<i>Byrd 2021</i>	Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O’Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. Published online July 26, 2021:JCO2101210. doi:10.1200/JCO.21.01210
<i>DGHO 2020</i>	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). ICD-10 C91.1. Stand September 2020. Dostępne online pod adresem: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html Data ostatniego dostępu: 20.10.2021 r.
<i>DGL 59/2021</i>	Zarządzenie Nr 59/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
<i>ESMO 2020</i>	Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, Annals of Oncology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019 .
<i>FILO 2020</i>	Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, de Guibert S, Delmer A, Dilhuydy MS, Feugier P, Fornecker LM, Ghez D, Guieze R, Laribi K, Leblond V, Leprêtre S, Letestu R, Lévy V, Nguyen-Khac F, Michallet AS, Tomowiak C, Tournilhac O, Ysebaert L, Troussard X. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Hemasphere. 2020;4(5):e473.
<i>GELLC 2020</i>	Medina Á, Ramírez Á, Hernández JÁ, Loscertales J, de la Serna J, Andreu R, Yáñez L, Terol MJ, González M, Delgado J, Abrisqueta P, Marco JAG, Muntanyola A, Alcoceba M, Serrano A, Espinet B, y Francesc Bosch MC. En

	nombre del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). GUÍA NACIONAL DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA Y LINFOMA LINFOCÍTICO. 4ª edición, abril 2020
Hillmen 2021	Hillmen P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First Results of a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Hematological Oncology</i> . 2021;39(S2).
HOVON 2020	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) HOVON centraal bureau. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom. Versiedatum: 10-02-2020. Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Autorisatiedatum revisie: 26 mei 2020.
KROHEM CLL 2017	Jakšić B, Pejša V, Ostojić-Kolonić S, Kardum-Skelin I, Bašić-Kinda S, Coha B, Gverić-Krečak V, Vrhovac R, Jakšić O, Aurer I, Sinčić-Petričević J, Načinović-Duletić A, Nemet D. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Krohem B-CLL 2017</i> . <i>Acta Clin Croat</i> . 2018 Mar;57(1):190-215.
MZ 08/01/2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 20/08/2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.
NCCN 1.2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2022– September 8, 2021.
PTHIT_PALG-CLL 2021	Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. <i>Hematol Clin Pract</i> . 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
PTOK 2020	Hus I, Wołowicz D. Przewlekła białaczka limfocytowa. <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i> 2020.
Sacco 2010	Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. <i>PLoS One</i> . 2010 Jan 28;5(1):e8933.