

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.45.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Calquence (acalabrutynibum) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej akalabrutynibem (ICD-10 C 91.1)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. 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 Konflikty 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 Konflikty 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 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: Krzysztof Kornas

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Calquence (acalabrutynibum) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej akalabrutynibem (ICD-10 C 91.1)”

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 2021 r., poz. 523 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 2021 r., poz. 1285 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 2021 r., poz. 1285 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

~~zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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 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.

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25.11.2021

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

25.11.2021

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6 tabela 8, strona 25-26	<p>Uwaga dotyczy uwzględnienia terapii skojarzonej wenetoklaksem i obinutuzumabem w roli komparatora w 1 linii leczenia PBL ze względu na objęcie finansowaniem od 1 listopada 2021 roku.</p> <p>W świetle wytycznych PALG 2021 zalecaną metodą terapii ██████████ w 1 linii są inhibitory BTK, alternatywą może być wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem, natomiast rozważenie pozostałych terapii bazujących na chemioterapii jest zasadne tylko wtedy, gdy terapię celowaną nie są dostępne.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz objęcie finansowaniem od 1 listopada 2021 r. terapii skojarzonej wenetoklaksem i obinutuzumabem w programie lekowym „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ WENETOKLAKSEM (ICD-10: C.91.1)”, należy przyjąć że ten schemat staje się głównym i najbardziej uprawnionym komparatorem dla terapii akalabrutynibem w zakresie populacji wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, ██████████</p> <p>Wnioskodawca przychyliła się więc w pełni do uwagi Agencji w tym zakresie, w związku z czym zdecydowano się na przeprowadzenie stosownego porównania skuteczności i bezpieczeństwa. Jako że brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących obie terapie w docelowej populacji, zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem, na podstawie dostępnych badań klinicznych.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W zakresie analizy skuteczności kierunek wnioskowania ██████████</p> <p>██████████ w przypadku dwóch punktów końcowych uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść akalabrutynibu:</p> <ul style="list-style-type: none">• istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu u pacjentów leczonych akalabrutynibem w ocenie badaczy w podstawowym okresie obserwacji: HR = 0,46 (95% CI: 0,24; 0,87); <p>██████████</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas terapii AKA oraz VEN+OBI, natomiast ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4 było istotnie niższe podczas terapii akalabrutynibem: RR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85).</p>

Tabela 1. Wyniki porównania pośredniego AKA vs VEN+OBI w pierwszej linii leczenia, badania ELEVATE-TN oraz CLL14.

Przykładowa kolumna	AKA vs OBI+CHB [^]	VEN+OBI vs OBI+CHB ^{^^}	AKA vs VEN+OBI
Podstawowy okres obserwacji (mediana 28,3 vs 28,1 miesiąca, badanie ELEVATE-TN vs CLL14)			
PFS, populacja ogółem, ocena IRC; HR (95% CI)	0,20 (0,13; 0,30)	0,33 (0,22; 0,51)	0,61 (0,33; 1,10)
PFS, populacja ogółem, ocena IV; HR (95% CI)	0,16 (0,10; 0,27)	0,35 (0,23; 0,53)	0,46 (0,24; 0,87)
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
OS; HR (95% CI)	0,60 (0,28;1,27)	1,24 (0,64;2,40)	0,48 (0,18;1,32)
AEs; RR (95% CI)	0,96 (0,93; 1,00)	0,95 (0,92; 0,98)	1,01 (0,96; 1,07)
AEs stopnia 3 lub 4; RR (95% CI)	0,71 (0,60; 0,85)	1,03 (0,93; 1,14)	0,69 (0,56; 0,85)
SAEs; RR (95% CI)	1,45 (1,02; 2,08)	1,17 (0,95; 1,44)	1,25 (0,83; 1,88)
Dłuższy okres obserwacji (mediana 46,9 vs 39,6 miesiąca, badanie ELEVATE-TN vs CLL14)			
PFS, populacja ogółem, ocena IV; HR (95% CI)	0,19 (0,13; 0,28)	0,31 (0,22; 0,44)	0,61 (0,37; 1,03)
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
OS; HR (95% CI)	0,95 (0,52;1,74)	1,03 (0,60;1,75)	0,92 (0,41;2,07)

[^] ocenę skuteczności wykonano dla N = 179 chorych w grupie AKA oraz N = 177 w grupie OBI+CHB, natomiast ocenę bezpieczeństwa dla odpowiednio 179 oraz 169 pacjentów;

^{^^} ocenę skuteczności wykonano dla N = 216 pacjentów w grupie VEN+OBI, oraz N = 216 w grupie OBI+CHB, natomiast ocenę bezpieczeństwa dla odpowiednio 212 oraz 214 pacjentów.

IRC – niezależna komisja oceniająca wyniki radiologiczne, IV – lokalni badacze oceniający wyniki radiologiczne, AKA – akalabrutynib, VEN – wenetoklaks, OBI – obinutuzumab, CHB – chlorambucyl.

Metodyka porównania pośredniego:

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem wykonano na podstawie danych z dwóch badań: ELEVATE-TN (Sharman 2020) po stronie akalabrutynibu oraz CLL14 (Fisher 2019, Al-Sawaf 2020) po stronie wenetoklaksu. Obie próby kliniczne były wielośrodkowymi badaniami 3 fazy, prowadzonymi bez zaślepienia. Do obu badań włączono uprzednio nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową zdiagnozowaną według kryteriów International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, z chorobami współistniejącymi definiowanymi przez klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS. W obu badaniach grupę kontrolną stanowiła terapia skojarzona obinutuzumabu z chlorambucylem (OBI+CHB), co umożliwiło porównanie pośrednie. Próby były stosunkowo dużymi badaniami – w ELEVATE-TN uwzględniono łącznie 356 chorych (179 w grupie AKA vs 177 w grupie OBI+CHB), natomiast w badaniu CLL14 uwzględniono łącznie 432 chorych (po 216 w każdej z grup).

Sharman 2020

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet (london, england) 2020; 395(10232):1278-1291

Fisher 2019

Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dù K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S,

	<p>Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019;380(23):2225-2236. doi:10.1056/NEJMoa1815281</p> <p><i>Al-Sawaf 2020</i> Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Dú KL, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Tausch E, Schary W, Ritgen M, Wendtner CM, Kreuzer KA, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Hallek M, Fischer K. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(9):1188-1200. doi:10.1016/S1470-2045(20)30443-5</p>
<p>Rozdział 5.3.5, tabela 47, strona 66</p>	<p>Komentarz do obliczeń analityków AOTMiT w zakresie zestawienia kosztów terapii akalabrutynibem (AKA) z terapią skojarzoną wenetoklaksem z obinutuzumabem (WEN+OBI)</p> <p>W wariantcie z RSSem analitycy Agencji oszacowali, że roczny koszt terapii akalabrutynibem [REDACTED] co wynika z uwzględnienia tylko i wyłącznie kosztu poszczególnych leków.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>każda z nieuwzględnionych kategorii kosztowych [REDACTED] przyczynia się do generowania [REDACTED] oszczędności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podanie leczenia – w pełni doustne leczenie akalabrutynibem względem obinutuzumabu podawanego w infuzjach; ponadto pierwsze tygodnia podania wenetoklaksu mogą wymagać hospitalizacji ze względu na wystąpienie ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS), co uwzględniono w zapisach programu lekowego B.103 (koszt osobodnia hospitalizacji wynosi 486,72 PLN); • diagnostyka – ryczałt diagnostyczny dedykowany leczeniu wenetoklaksem jest wyższy od ryczałtu diagnostycznego dedykowanemu leczeniu ibrutynibem, tj. inhibitorem BTK, do których zaliczany jest również akalabrutynib (3242 PLN dla wenetoklaksu vs 2598 PLN dla ibrutynibu/akalabrutynibu) • koszt leczenia zdarzeń niepożądanych - ryzyko pojawienia się zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4 było istotnie niższe podczas terapii akalabrutynibem, co oznacza wyższe wydatki na leczenie zdarzeń niepożądanych po stronie WEN+OBI. <p>Wnioskodawca zdaje sobie sprawę, że ze względu na brak dostarczenia takiego porównania w przedłożonych analizach HTA, Agencja była zmuszona do zastosowania takich uproszczeń. [REDACTED]</p>
<p>Rozdział 10, tabela 57, strona 84</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

* 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 2021 r., poz.523 z późn. zm.)

--	--

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