

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.59.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynibu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”

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:

Paweł Trełki

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

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 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

- 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.)*,
- X **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.:
- X 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 Pan/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 świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

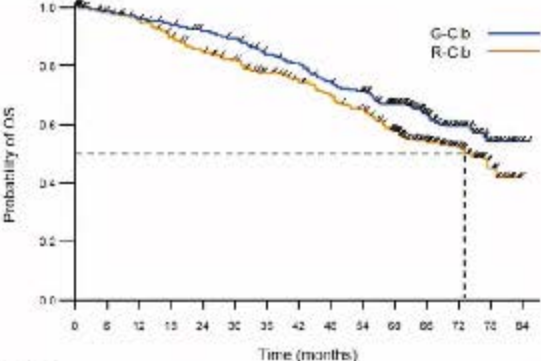
.....

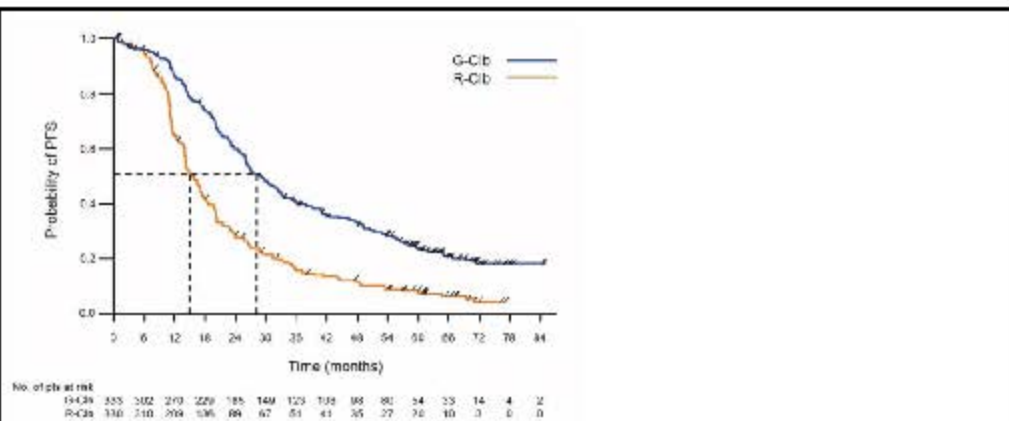
Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 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* (rozdział, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																												
<p>wybór komparatora dla IBR w analizach: rozdz. 3.6 (strona 22), rozdz. 4.1.1 (strona 23)</p>	<p>Terapia CHB+R jest wskazana jako kolejny schemat stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Zgodnie z opiniami ekspertów nie jest najczęściej stosowaną terapią [REDACTED].</p> <p>[REDACTED]. Dodatkowo, zgodnie z opinią prof. Dariusza Wołowca, (rozdz. 3.3., strona 17 Analizy Weryfikacyjnej) schemat CHB+R stosowany jest jedynie przez 10% chorych z CLL. Dotychczas, ze względu na brak dedykowanych opcji terapeutycznych dla chorych z zaburzeniami cytogenetycznymi, nie przeprowadzono testów pod kątem zmian cytogenetycznych, tj. delecja i/lub mutacja. W związku z tym określenie dokładnej struktury rynku w I linii leczenia oraz analiza wszystkich możliwych komparatorów jest utrudniona. Stąd w raporcie HTA przedstawiono najczęściej stosowane opcje terapeutyczne.</p> <p>Należy zaznaczyć, że w przypadku rozpowszechnienia testowania pod kątem zmian cytogenetycznych, struktura leczenia będzie się zmieniać na korzyść nowoczesnych terapii dedykowanych. W związku z tym, należy spodziewać się zmniejszenia częstości stosowania chemioimmunoterapii, w tym schematu CHB+R, w leczeniu CLL. W przypadku zmniejszenia udziału CHB+R w strukturze rynku, schemat ten nie będzie stanowił istotnego komparatora dla ibrutynibu.</p>																												
<p>porównanie pośrednie IBR vs CHB+R: rozdz. 4.2.1.1, tab. 16 (strona 31), tab. 18 (strona 33)</p>	<p>Na podstawie obliczeń własnych Agencji można wnioskować, że terapia IBR wykazuje numeryczne przewagi nad terapią schematami CHB+OBI i CHB+R w zakresie PFS i OS.</p> <p>Należy wskazać, że przedstawione w tabelach wyniki HR dla obu porównań wskazują na większą skuteczność ibrutynibu w porównaniu ze schematem CHB+OBI niż w porównaniu ze schematem CHB+R (mniejsza redukcja ryzyka w porównaniu IBR vs CHB+OBI). Jest to niezgodne z wynikami badania klinicznego CLL11. W badaniu CLL11 wykazano mniejszą skuteczność schematu CHB+R niż CHB+OBI zarówno dla OS jak i PFS (wykresy poniżej).</p>  <p>No. of observed events</p> <table border="1" data-bbox="406 1921 973 1966"> <tbody> <tr> <td>G-Cb</td> <td>333</td> <td>310</td> <td>289</td> <td>260</td> <td>226</td> <td>210</td> <td>206</td> <td>203</td> <td>171</td> <td>108</td> <td>69</td> <td>28</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>R-Cb</td> <td>320</td> <td>314</td> <td>303</td> <td>283</td> <td>263</td> <td>227</td> <td>212</td> <td>197</td> <td>139</td> <td>107</td> <td>64</td> <td>22</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	G-Cb	333	310	289	260	226	210	206	203	171	108	69	28	7	R-Cb	320	314	303	283	263	227	212	197	139	107	64	22	0
G-Cb	333	310	289	260	226	210	206	203	171	108	69	28	7																
R-Cb	320	314	303	283	263	227	212	197	139	107	64	22	0																



Należy zaznaczyć, że zestawione w AWA wyniki dotyczą najprawdopodobniej różnych okresów obserwacji (IBR vs CHB+OBI: 60 mies. i 62,5 mies.; IBR vs CHB+R: 55 mies. 42,4 mies.). Taka prezentacja wyników może prowadzić do błędnych wniosków.

W związku z tym przeprowadzono obliczenia dla porównania IBR vs CHB+OBI dla krótszego okresu obserwacji, analogicznego jak dla porównania IBR vs CHB+R.

W zakresie OS nie zidentyfikowano wyników dla porównania IBR vs CHB dla okresu obserwacji 55 mies. w odpowiednich publikacjach do badania RESONATE-2 (Burger 2018a i Burger 2018b). W związku z tym wątpliwość budzi przyjęta w AWA (tab. 16, strona 31) wartość HR=0,43 [95%CI 0,21; 0,86], gdyż wydaje się być ona błędnie wpisana (taka sama wartość znajduje się w tabeli dla PFS).

Zakładając jednak poprawność powyższych danych przedstawionych w AWA (tab. 16, strona 31) uzyskano następujący wynik dla porównania IBR vs CHB+OBI: HR=0,92 [95%CI: 0,39; 2,15], p=ns. Oszacowane w ten sposób dane wskazują na większą skuteczność ibrutynibu w porównaniu ze schematem CHB+R niż schematem CHB+OBI.

IBR vs CHB+OBI	HR=0,92 [95%CI: 0,39; 2,15]
IBR vs CHB+R	HR=0,72 [95%CI: 0,31; 1,66]

W przypadku PFS zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacjach Burger 2018a i Burger 2018b (okres obserwacji: 55 mies.) dla porównania IBR vs CHB uzyskano wynik HR=0,14 [95%CI: 0,09; 0,21], p<0,05, który uwzględniono w porównaniu pośrednim (w AWA w tab. 18, strona 33 przedstawiono inny wynik na podstawie którego dokonano obliczeń: HR=0,43 [95%CI 0,21; 0,86]).

Wyniki porównania IBR vs CHB+OBI i CHB+R w zakresie PFS przedstawiono w tabeli.

IBR vs CHB+OBI	HR=0,78 [95%CI: 0,47; 1,29], p=ns
IBR vs CHB+R	HR=0,32 [95%CI: 0,20; 0,52], p<0,05

Przedstawione powyżej oszacowania zmieniają wnioskowanie w zakresie skuteczności IBR vs. CHB+R, wskazując na istotną statystycznie przewagę w zakresie PFS. Ponadto powyższe wyniki są

zgodne z wnioskami z badania klinicznego CLL11, w którym schemat CHB+R wykazywał mniejszą skuteczność niż schemat CHB+OBI.

Dodatkowo przeprowadzono również dwustopniowe porównanie pośrednie IBR vs CHB+R na podstawie wyników badań RESOANTE-2 (IBR vs CHB, mediana okresu obserwacji: 60 mies., publikacja Burger 2020) i CLL11, CHB+OBI vs CHB, mediana okresu obserwacji 62,5 mies., CHB+OBI vs CHB+R, mediana okresu obserwacji 59,4 mies., publikacja Goede 2018).

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność IBR w porównaniu do schematu CHB+R w zakresie OS (HR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,97], p<0,5) i PFS (HR=0,34 [95%CI: 0,21; 0,57], p<0,5). Należy zaznaczyć, że uzyskane wyniki również zmieniają wnioskowanie na korzyść IBR w porównaniu do wyników przedstawionych w AWA (wyniki porównania nieistotne statystycznie).

PFS	
IBR vs CHB+OBI	HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,13], p=ns
IBR vs CHB+R	HR=0,34 [95%CI: 0,21; 0,57] , p<0,05
OS	
IBR vs CHB+OBI	HR=0,66 [95%CI: 0,36; 1,23], p=ns
IBR vs CHB+R	HR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,97] , p<0,05

Podsumowując, niezależnie od przyjętej metodologii (typ porównania pośredniego), przy przyjętych poprawnych okresach obserwacji otrzymane wyniki konsekwentnie wskazują, że schemat CHB-R jest najmniej skuteczny.

porównanie z AKA: rozdz. 4.3. (strona 40-41)

Nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania ibrutynibu z akalabrutynibem ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących analizowane terapie.

Ze względu na heterogeniczność badań (m. in. w zakresie okresów obserwacji) utrudnione jest również przeprowadzenie prostego i wiarygodnego porównania pośredniego. Przedstawione w tab. 2 (strona 41) zestawienie wyników badania Alliance dla porównania IBR vs BR oraz wyników porównań pośrednich IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R z wynikami badania ELEVATE-TN dla AK uniemożliwia wyciągnięcie wniosków i wnioskowanie o przewagach jednej terapii nad drugą (w szczególności przy uwzględnieniu istotnych statystycznie wyników porównania IBR vs CHB+R w zakresie OS i PFS przedstawionych powyżej). W zależności od punktu końcowego lepsze numerycznie wyniki uzyskano dla jednej lub drugiej terapii. Na korzyść ibrutynibu przemawia dodatkowo dłuższy okres obserwacji w badaniach klinicznych oraz wieloletnie obserwacji leku w praktyce klinicznej.

Obie analizowane terapie charakteryzują się wysoką skutecznością wykazaną w badaniach klinicznych i powinny być traktowane jako terapie porównywalne (alternatywne). Wytyczne praktyki klinicznej

	(ESMO 2020, NCCN 2021, NICE 2021) nie wskazują, która z terapii jest preferowana.
rozdz. 5.4.1 (strona 56)	<p>W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet bez względu na ramię i porównanie przyjęto następującą strukturę rynku II linii leczenia: 60% chorych stosujących wenetoklaks (WEN+R), a 40% inne opcje terapeutyczne (w tym ibrutynib, rytuksymab, HDMP, bendamustynę i schemat BR). W ramach analizy wrażliwości testowano 40% udział wenetoklaksu i 60% innych terapii. Udział ibrutynibu w II linii leczenia CLL (z uwzględnieniem m. in. zapisów programu lekowego dla ibrutynibu, tj. odsetka chorych z delecją 17p/mutacją TP53 oraz chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 z przeciwwskazaniami medycznymi do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20) ██████████</p> <p>Biorąc pod uwagę rozszerzenie od 1.11.2021 r. programu lekowego dla WENE+R (m. in. brak ograniczenia ze względu na status del17p/mutTP53 oraz usunięcie ograniczenia do chorych z wczesnym nawrotem lub opornością) przyjęte w analizach struktury wydają się być poprawne. Należy również zaznaczyć, że testowana w ramach analizy wrażliwości struktura II linii leczenia (50% WENE+R/50% inne terapie i 40%WENE+R/60% inne terapie) ma niewielki wpływ na wynik analizy ██████████</p>
rozdz. 6.3.1 (strona 64)	<p>Obecnie wykonywanie testów cytogenetycznych nie jest powszechną praktyką kliniczną w Polsce. Nie wszystkie ośrodki terapeutyczne wykonują testy cytogenetyczne w kierunku del17p/mutTP53 i IGHV - testy wykonywane są jedynie w kilku ośrodkach w Polsce.</p> <p>W związku z tym w wariancie podstawowym oszacowań populacyjnych przyjęto, że testy cytogenetyczne będą wykonywane ██████████ chorych odpowiednio w I i II roku analizy. W wariancie maksymalnym uwzględniono przeprowadzanie testów ██████████</p> <p>Liczba nowych zachorowań w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo z przewlekłą białaczką limfocytową z del17p i/lub mutTP53 i/lub niezmutowanym genem IGHV niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR podana przez prof. Wołowca (ok. 500 chorych) ██████████</p> <p>██████████. Należy zauważyć, że oszacowania przedstawione w tab. 8 (strona 16-17) uwzględniają jedynie odsetki chorych z odpowiednimi zaburzeniami cytogenetycznymi (nie uwzględniają odsetka chorych, u których przeprowadzono testowanie).</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z oszacowaniami prof. Wołowca ok. 150-200 chorych rocznie (z ok. 500 nowych zachorowań) skorzysta z leczenia w ramach programu lekowego. Można przypuszczać, że takie zawężenie populacji wynika m. in. z dostępu do testów cytogenetycznych w Polsce. Oszacowana w ten sposób populacja chorych kwalifikujących się do programu lekowego jest spójna z populacją, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowaną w ramach <i>Analizy wpływu na budżet</i></p>

	w wariantcie podstawowym ([REDACTED]). W związku z tym liczebność populacji w wariantcie podstawowym wykorzystana w oszacowaniu jest zgodna z opinią eksperta klinicznego.
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych. HDMP - HDMP–wysokie dawki metyloprednizolonu; BR – bendamustyna + rytuksymab. Goede 2018, Burger 2018a, Burger 2018b, Burger 2020 - publikacje wykorzystane w ramach analizy klinicznej.

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
-	-
-	-

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.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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