

Warszawa, dnia 12 czerwca 2023 roku

**BeiGene Poland sp. z o. o.**

Plac Marszałka J. Piłsudskiego 1  
00-078 Warszawa

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

ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

### **Dotyczy pisma znak OT.423.1.15.2023.2.OG**

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.15.2023.2.OG dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Brukinsa, zanubrutinibum, kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

#### I. Uwaga do całości analiz:

1. *Zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach ewentualnych zmian w zapisach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” względem programu złożonego wraz z wnioskiem, wprowadzonych na etapie uzgodnień z Ministrem Zdrowia (MZ).*

**Odp.** Proponowane przez MZ zmiany w zakresie przedłożonego programu lekowego zostały uwzględnione we wszystkich analizach stanowiących składowe raportu HTA.

2. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)*

*Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z zapisami programu lekowego B.79 oprócz komparatorów wskazanych przez wnioskodawcę w populacji uprzednio nieleczonej, z przeciwwskazaniami do leczenia schematem FCR refundowany jest również schemat chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem. Dodatkowo polskie wytyczne (PTOK 2020) wskazują, iż w analizowanym wskazaniu możliwy do zastosowania jest również chlorambucyl w monoterapii. Co więcej wytyczne PTHiT-PALG 2021 wskazują na możliwość zastosowania cyklofosfamidu w monoterapii u chorych w bardzo zaawansowanym wieku oraz złym stanie ogólnym. Proszę o uwzględnienie ww. terapii jako technologii alternatywnych dla leku Brukinsa w ramach leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w I linii leczenia. W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3*

Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów. Ponadto obecnie w Agencji procedowany jest wniosek dla leku Imbruvica w skojarzeniu z wenetoklaksem w zbliżonym wskazaniu. Powyższe skutkuje faktem, iż ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem stanowi potencjalny komparator dla leku Brukinsa, z tego względu proszę również o uwzględnienie ww. schematu jako potencjalnego komparatora dla zanubrutynibu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	☒	☒	☒
[Redacted]	■	■	■	☒	☒	☒
[Redacted]	■	■	■	☒	☒	☒

[Redacted text block]

## II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

3. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych British Society for Hematology z 2022 r. oraz National Cancer Institute z 2022 r.*

**Odp.** Wyżej wymienione dokumenty zostały uwzględnione w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego:

- wytyczne praktyki klinicznej British Society for Hematology z 2022 r opisano w Rozdz. 3
- podsumowanie informacji nt. PBL opracowane przez National Cancer Institute z 2022 r opisano w Rozdz. 2.6.1, gdyż zgodnie z informacją zawartą na stronie internetowej podsumowanie to nie stanowi wytycznych praktyki klinicznej: „*It does not provide formal guidelines or recommendations for making health care decisions.*”

## III. W ramach analizy klinicznej:

4. *Opis metodyki badań nie zawiera charakterystyki każdego z włączonych badań do przeglądu w zakresie uwzględnienia źródeł finansowania badania, odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, a także w zakresie typu hipotezy badawczej (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a, § 4 ust. 3 pkt 5 lit. a, § 4 ust. 3 pkt 5 lit. h).*

*Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie zawarto charakterystyki badań wykorzystanych do porównań pośrednich metodą MAIC oraz NMA w zakresie źródeł finansowania badania, odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, a także w zakresie typu hipotezy badawczej.*

**Odp.** Wyżej wymienione informacje zostały uzupełnione (AKL, Rozdz. D.3).

5. *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analiz MAIC oraz NMA przedstawienie wyników ograniczono do parametrów OS i PFS. Brak jest porównawczej oceny innych kluczowych punktów końcowych, w tym np. ORR oraz danych dot. profilu bezpieczeństwa. Ponadto, w ramach opisu analiz MAIC i NMA nie zawarto dyskusji w zakresie ograniczeń każdego z przeprowadzonych porównań, a także w zakresie heterogeniczności wykorzystanych badań (np. w zakresie metodologii, włączonej populacji czy punktów końcowych). Co więcej, biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, które różnicują terapie pod względem występowania u pacjentów delecji 17p / mutacji w genie TP53, należy przeprowadzić szerszą analizę wyników, wyodrębniając dane dotyczące wyżej wskazanych subpopulacji. Powyższe braki wymagają uzupełnienia lub szczegółowego wyjaśnienia.*

Odp. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Porównanie odsetków odpowiedzi na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej nie było dostępne w ramach globalnie opracowywanych porównań. Jednocześnie jednak należy podkreślić, iż brak porównania dla odsetka odpowiedzi na leczenie nie stanowi istotnego ograniczenia, gdyż parametr ten ma mniejsze znaczenie kliniczne niż PFS oraz OS w przedmiotowej jednostce chorobowej. Udokumentowany postęp choroby powszechnie uważany jest za związany z późniejszym pojawieniem się lub pogorszeniem objawów, pogorszeniem jakości życia i koniecznością stosowania kolejnych linii leczenia o niższej skuteczności i większej toksyczności. Ocena porównawcza odpowiedzi na leczenie zwykle ma miejsce w badaniach klinicznych fazy II (badania poznawacze), dla terapii ukierunkowanych na wyleczenie (*curative setting*) oraz w sytuacji braku danych umożliwiających wiarygodną ocenę PFS i OS, np. ze względu na zbyt krótki okres obserwacji [3, 4]. W przypadku wnioskowanej terapii, okres trwania badania fazy III SEQUOIA w populacji uprzednio nieleczonej był wystarczający do zaobserwowania różnic w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim był PFS, zatem ocenę porównawczą ORR można uznać za niewymaganą, ze względu na możliwość przeprowadzenia porównań w oparciu o PFS.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem i chlorambucyl z obinutuzumabem w populacji uprzednio nieleczonej oraz wenetoklaks z rytuksymabem, ibrutynib oraz akalabrutynib w populacji odpornej/nawrotowej są refundowane zarówno w populacji pacjentów z oraz bez del17p/mTP53, zatem szczegółowa analiza w podgrupach z ww. komparatorami nie jest wymagana. Jedynie w przypadku ibrutynibu i akalabrutynibu w populacji uprzednio nieleczonej oraz wenetoklaksu w monoterapii w populacji odpornej/nawrotowej, wskazanie refundacyjne w programie lekowym zostało ograniczone do pacjentów z del17p/mTP53. Jak wskazano w analizie klinicznej, przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy zanubrutynibem a wenetoklaksem w monoterapii nie jest możliwe, ze względu na odmienność charakterystyk pacjentów w dostępnych dowodach naukowych.

W przypadku inhibitorów BTK, należy zauważyć, iż ograniczenie wskazania refundacyjnego nie jest spowodowane ograniczoną skutecznością kliniczną tych leków w populacji bez del17p, lecz decyzjami administracyjnymi. W badaniach klinicznych dla akalabrutynibu (np. ELEVATE-TN) oraz ibrutynibu (np. ALLIANCE) uczestniczyli pacjenci bez względu na status del17p/mTP53, przy czym chorzy z ww. zaburzeniami cytogenetycznymi stanowili mniejszość zrekrutowanych do badania pacjentów, tj. mniej niż 15%. Wszystkie przeprowadzone analizy w podgrupach wskazują na brak wpływu del17p/mTP53 na skuteczność leczenia akalabrutynibem lub ibrutynibem [7, 8]. Na brak wpływu del17p/mTP53 na

skuteczność terapii celowanych wskazują również wytyczne praktyki klinicznej (PTHIT/PALG, PTOK, NCCN, ESMO, BSH), które rekomendują stosowanie tych samych terapii celowanych (ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks, zanubrutynib), niezależnie od obecności del17p/mTP53 [9–13]. Mając na uwadze, że w przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano, że również skuteczność zanubrutynibu w populacji z del17p oraz bez del17p jest porównywalna, przeprowadzanie dodatkowych porównań pośrednich w podgrupach z del17p/mTP53, należy uznać za zbędne i obciążone dodatkowymi ograniczeniami, np. ze względu na małoliczne podgrupy w badaniach dla komparatorów.

#### IV. W ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet:

6. *Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie:* Wnioskodawca jako technikę analityczną dla porównania zanubrutynib vs akalabrutynib w populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL wybrał analizę użyteczności kosztów, z uwagi na numeryczną przewagę w zakresie HR dla OS i PFS. Uzyskany wynik nie osiągnął jednak progu istotności statystycznej. Z uwagi na brak IS różnic w zakresie porównanych technologii zasadnym jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Tym samym dla ww. porównań niespełnione są również kolejne punkty § 5 Rozporządzenia.

**Odp.** Jak wskazano w uzasadnieniu metodyki analizy ekonomicznej dodatkowym argumentem sugerującym przewagę ZAN nad AKA jest wynik badania ELEVATE-RR porównującego bezpośrednio AKA i IBR, gdzie wykazano porównywalną skuteczność dla tych leków w zakresie PFS (HR = 1,00 [0,79; 1,27]). Biorąc pod uwagę istotną statystycznie przewagę ZAN nad IBR i równorzędność IBR i AKA można domniemywać wyższości ZAN nad AKA. Warto również zaznaczyć, że w analizie klinicznej wykazano, że ZAN i AKA nie różnią się bezpieczeństwem oraz w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych stosowanie ZAN jest bezpieczniejsze od stosowania AKA (tj. nadciśnienie tętnicze OR=3,00 95% CI: 0,99; 9,06).

Ponadto, zgodnie z § 5 ust. 3 Rozporządzenia „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną **dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.**” Zapis ten nie ma charakteru jednoznacznie determinującego wymóg przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów w określonych okolicznościach, a jedynie wskazuje na taką możliwość. W konsekwencji, nawet w przypadku przyjęcia wniosku o braku różnic w efektywnościach terapii ZAN i AKA, *Rozporządzenie* nie narzuca konieczności przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla tego porównania.

Należy mieć na uwadze, że analiza minimalizacji kosztów stanowi szczególny przypadek analizy kosztów-użyteczności, w sytuacji gdy nie są uwzględnione różnice w efektywnościach terapii. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dla porównania ZAN vs AKA przeprowadzono wariant analizy wrażliwości, w którym nie uwzględniono różnic w efektywnościach terapii (scenariusz RR\_PFS\_OS\_HR=1). Wariant ten stanowi de facto analizę minimalizacji kosztów.

Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, poniżej zaprezentowano komplet wyników analizy (analiza podstawowa i analizy wrażliwości, dla wariantu z uwzględnieniem RSS) w przypadku przeprowadzenia CMA dla porównania ZAN vs AKA w populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL. Ponadto, w zaktualizowanym modelu ekonomicznym dodano możliwość wyboru techniki analitycznej dla tego porównania (arkusz *Settings* komórka F37).

Tabela 2.

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).  
Wyjaśnienie: Analizę wrażliwości należy uzupełnić o scenariusze uwzględniające intensywność dawki dla interwencji, jak i komparatorów na poziomie 100% oraz alternatywne wartości w zakresie powierzchni/masy ciała. Proszę również o przeprowadzenie obliczeń dla wariantu analizy

wrażliwości uwzględniającego najnowsze dane z GUS (2021 r.) dotyczące prawdopodobieństwa zgonu.

**Odp.** W przedłożonej analizie ekonomicznej przeprowadzono szereg analiz wrażliwości dotyczących kluczowych parametrów, w szczególności w zakresie efektywności interwencji, użyteczności oraz udziałów leków stosowanych w kolejnych liniach. Odnosząc się do wskazanych przez Analityków AOTMiT propozycji dodatkowych scenariuszy, należy zwrócić uwagę, że:

1. Wartości intensywności dawki przyjęto na zbliżonym poziomie dla wszystkich interwencji (i bliskim 100%), ich zmiana do poziomu 100% będzie miała minimalny wpływ na wynik analizy i nie zmieni wnioskowania.
2. Powierzchnia i masa ciała mają wpływ na dawkowanie części leków, tj. BEND, RTX i CLB, których koszt jest relatywnie niski w porównaniu do kosztu ZAN – w konsekwencji przyjęcie alternatywnych wartości dla masy i powierzchni ciała będzie miało minimalny wpływ na wynik analizy i nie zmieni wnioskowania.
3. Uwzględnienie śmiertelności na podstawie danych z 2021 r. będzie prowadziło do niewiarygodnych wyników analizy. Jak wskazano w § 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia oraz w Wytycznych AOTMiT, zakres zmienności parametrów przyjęty w analizie wrażliwości należy uzasadnić. Przekonujące uzasadnienie może dotyczyć jedynie, co oczywiste, wartości parametrów stanowiących wiarygodne odzwierciedlenie rzeczywistości i prowadzących do wiarygodnych wyników modelowania. W przypadku tablic trwania życia za lata 2020-2021 zaobserwować można znaczący wzrost prawdopodobieństw zgonu wynikający ze specyficznej sytuacji, jaka miała miejsce w tym okresie, tj. pandemii COVID-19. Przyjęcie, że tak wysoka śmiertelność (i prawdopodobieństwa zgonu) będzie utrzymywać się długoterminowo oznaczałoby, że kryzysowa sytuacja związana z pandemią nie została w Polsce opanowana w należyтым stopniu i nadal przekłada się na wysokie liczby zgonów w populacji, a więc podejście takie podważałoby prawidłowość działań władz, w szczególności Ministerstwa Zdrowia, w zakresie przeciwdziałania epidemii, co nie wydaje się stosownym założeniem.

W świetle powyższych spostrzeżeń uzupełnienie analiz o wymienione scenariusze analiz wrażliwości nie wydaje się zasadne.

8. *BIA nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu. Wyjaśnienie: Analizę wrażliwości należy uzupełnić o scenariusze uwzględniające intensywność dawki dla interwencji, jak i komparatorów na poziomie 100% oraz alternatywne wartości w zakresie powierzchni/masa ciała. Ponadto, w ramach analizy podstawowej przyjęto, że zastępowanie przez ZAN alternatywnych opcji terapeutycznych w scenariuszu nowym przekładać się będzie na opóźnienie progresji, wpływając tym samym na zmniejszenie liczby pacjentów z oporną/nawrotową PBL oraz na zmniejszenie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach kolejnej linii. Niemniej jednak biorąc pod uwagę długość przyjętego horyzontu czasowego (dwa lata), brak*

*długoterminowych danych dotyczących skuteczności ZAN (okres obserwacji w badaniach SEQUOIA i ALPINE ok. 30 mies.) oraz brak badań rzeczywistej praktyki, powyższe założenie można uznać za niepewne. Alternatywne założenia powinny zostać przetestowane w ramach analizy wrażliwości.*

**Odp.** Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, parametry dotyczące intensywności dawki, masy i powierzchni ciała oceniono jako parametry o niskim wpływie na wyniki analizy wpływu na budżet i odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych analiz wrażliwości.

W przypadku zagadnienia opóźnienia progresji w związku z zastąpieniem komparatorów o niższej skuteczności przez ZAN należy zaznaczyć, że okresy obserwacji w badaniach SEQUOIA i ALPINE wynoszące ok. 30 miesięcy są dłuższe niż horyzont analizy wpływu na budżet (wynoszący 24 miesiące) – są one zatem wystarczająco długie, aby wnioskować o korzyściach w zakresie zmniejszenia tempa progresji i zmniejszenia liczby pacjentów w populacji odpornej/nawrotowej PBL w horyzoncie BIA. Wykazana w badaniach wyższość ZAN nad BEND + RTX w populacji uprzednio nieleczonej PBL i nad IBR w populacji odpornej/nawrotowej PBL oraz (w ramach porównania pośredniego) nad częścią z pozostałych komparatorów pozwala zatem na wnioskowanie o dłuższym czasie pozostawania w stanie bez progresji przez pacjentów stosujących ZAN i zmniejszeniu liczby pacjentów wymagających rozpoczęcia leczenia w ramach kolejnych linii w horyzoncie analizy.

Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, przeprowadzono wariant analizy wrażliwości, w którym nie uwzględniono wpływu przewagi ZAN w zakresie PFS na liczebność populacji docelowej i założono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w populacji odpornej/nawrotowej PBL będzie jednakowa w scenariuszach istniejącym i nowym. Poniżej przedstawiono wyniki dla tego wariantu. Uzyskane wyniki mieszczą się z w zakresie rozrzutu wyników uzyskanym w ramach pozostałych scenariuszy analiz wrażliwości.

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

V. W ramach wskazania źródeł danych:

9. *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. Pkt 2 Rozporządzenia).*



*Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować ani zweryfikować opisanych jako: Systematic Review and Network Meta-Analysis for Zanubrutinib for Treatment-Naïve (TN) and Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) i Matching Adjusted Indirect Comparison of Efficacy Outcomes for Zanubrutinib vs. Comparators in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. W związku z powyższym proszę o przekazanie plików źródłowych dla analiz NMA i MAIC. Ponadto, w oszacowaniach liczebności populacji przeprowadzonych w ramach AWB wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów, jednak nie podano imion i nazwisk ankietowanych ekspertów. Co więcej proszę o uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego o szerszy opis wytycznych klinicznych w zakresie rekomendowanych technologii we wnioskowanych wskazaniach wraz z siłą rekomendacji i poziomem dowodów. Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.*

**Odp.** Wykorzystane na potrzeby opracowania analiz HTA ww. dokumenty zostaną przekazane wraz uzupełnionymi analizami, podobnie jak nazwiska ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym. W Analizie Problemu Decyzyjnego w Rozdz. 3 uzupełniono informacje nt. siły rekomendacji oraz poziomu dowodów naukowych o ile zostały opisane w dokumentach źródłowych wykorzystanych na potrzeby opracowanego ww. rozdziału.



W zakresie aktualizacji analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL, w poniższej tabeli zestawiono porównanie kosztów jednostkowych leków uwzględnionych w analizie.

**Tabela 5.**  
**Koszty jednostkowe leków uwzględnionych w analizie**

Substancja	Cena za mg	
	Przedłożona analiza	Aktualnie obowiązujące koszty
OBI	6,16 zł	6,16 zł
VEN	1,29 zł	1,29 zł

Substancja	Cena za mg	
	Przedłożona analiza	Aktualnie obowiązujące koszty
AKA	1,67 zł	1,67 zł
IBR	0,74 zł	0,74 zł
CLB	1,60 zł	1,60 zł
RTX	3,46 zł	3,54 zł
BEND	1,61 zł	1,49 zł

W przypadku IBR, AKA, VEN, OBI i CLB w przedłożonej analizie uwzględniono ceny z przetargów i zestawiono je z cenami z obwieszczeniu MZ. Na aktualnym obwieszczeniu MZ ceny wymienionych leków nie zmieniły się, stąd przyjęte koszty są zgodne z aktualnym poziomem cen. W przypadku RTX i BEND koszty określono na podstawie komunikatu DGL i danych za okres od grudnia 2021 r. do listopada 2022 r. Aktualnie dostępny jest nowszy komunikat, z którego zaczerpnięto dane za okres od kwietnia 2022 r. do marca 2023 r. Biorąc pod uwagę, że różnice w kosztach są minimalne i dotyczą jedynie RTX oraz BEND, aktualizację analizy ekonomicznej i wpływu na budżet ograniczono do przedstawienia dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości, w którym przyjęto aktualne koszty leków. Wyniki zestawiono w poniższych tabelach. Ponadto, w zaktualizowanych plikach obliczeniowych istnieje możliwość wygenerowania wyników zarówno dla cen aktualnych na dzień złożenia wniosku, jak i dla obecnie obowiązujących cen.







Załączniki:

Uzupełnienie do analiz

Otrzymują:

1) Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji,

2) a/a

## BIBLIOGRAFIA

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r>.
3. EMA. (2012) Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf).
4. EMA. (2019) Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf).
5. Matching Adjusted Indirect Comparison of Efficacy Outcomes for Zanubrutinib vs. Comparators in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia [materiały dostarczone przez Zamawiającego].
6. Systematic Review and Network Meta-Analysis for Zanubrutinib for Treatment-Naïve (TN) and Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [materiały dostarczone przez Zamawiającego].
7. Sharman JP, Eged M, Jurczak W, i in. (2022) Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 36(4):1171–1175.
8. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, i in. (2018) Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N. Engl. J. Med.* 379(26):2517–2528.
9. Hus I, Wołowicz D. (2020) Przewlekła białaczka limfocytowa. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.5.Przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf) (17.10.2022).
10. PALG. (2021) Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/acta\\_haematologica\\_polonica/article/view/AHP.a2021.0087/67028](https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/AHP.a2021.0087/67028) (17.10.2022).
11. NCCN. (2023) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf) (16.2.2022).
12. ESMO. (2020) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942469-X> (17.10.2022).
13. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, i in. (2022) Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 197(5):544–557.