

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.16.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (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.

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: Roman Markowski

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej**
.....
- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

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)

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

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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

..... Pracownik wnioskodawcy AbbVie Sp. z o.o.....

.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

.....
.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.3. Tabela 4. str. 19	W tabeli 4 brakuje informacji jakiego leku dotyczą przytoczone dane. Niemniej jednak w latach 2017 – 2022 w programie B.79 był refundowany lek obinutuzumab, który był stosowany w schemacie z chlorambucylem (rozliczany w ramach Katalogu Chemioterapii) lub również od 1 listopada 2021 w schemacie z wenetoklaksem (rozliczany w ramach programu B.103). Oba schematy z obinutuzumabem były ograniczone do populacji unfit.
Rozdz. 3.3. Tabela 5. str. 19	<p>Przytoczone w opiniach ekspertów liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Programie lekowym w ramach pierwszej linii z/bez del17p/mut TP53 wydają się odnosić do całej populacji pacjentów (fit+unfit), nie zaś wyłącznie do wnioskowanej subpopulacji chorych fit. Może to wynikać z konstrukcji pytania, które może być odbierane jako zapytanie ogólnie o pacjentów z/bez del17p/mut TP53 kwalifikujących się do terapii w ramach pierwszej linii.</p> <p>Wskazane w Tabeli 5. liczebności nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce korespondują z opublikowanymi danymi na temat zapadalności (Dane KRN – opracowanie Didkowska 2016 [1], Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa 2017)[2].</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, i in. Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013. Hematologia. 2016; 7(2):108–116, https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/download/Hem.2016.0013/36365 [dostęp: 28.02.2023] 2. https://janssen.prowly.com/17502-biala-ksiega-przewlekla-bialaczka-limfocytowa,
Rozdz. 3.4.1.	<p>Oprócz wskazanych w AWA wytycznych klinicznych w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Venclyxto przedstawiono również inne bardziej aktualne zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, w tym opublikowane w 2021 roku rekomendacje <i>Polish Adult Leukemia Group-CLL (PALG)</i> i Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (<i>PTHiT</i>) oraz najnowsze wytyczne niemieckie (<i>ONKOPEDIA</i>), brytyjskie (<i>BSH</i>) i francuskie (<i>FILLO</i>) [1-4]. W wymienionych wytycznych wskazuje się, iż terapia VEN+OBI zalecana jest zarówno w populacji chorych bez del17p/mut TP53 jak również w szczególnej i odpornej na leczenie populacji pacjentów z towarzyszącą del17p/mut TP53.</p> <p>Wytyczne wskazują, iż terapia VEN+OBI w porównaniu do innych terapii rekomendowanych w tej grupie chorych ma wyjątkową zaletę w postaci <u>określonego czasu jej trwania, co jest możliwe dzięki negatywizacji mierzalnej choroby resztkowej/ eradykacji komórek nowotworowych i utrzymaniu się odpowiedzi na terapię po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia.</u> Schemat VEN+OBI podaje się przez 12 cykli, z czego VEN począwszy od 22. dnia pierwszego z sześciu cykli wraz obinutuzumabem, a następnie przez 6 cykli w monoterapii. Łącznie pacjent przyjmuje doustnie wenetoklaks zaledwie przez 315 dni, w tym 287 dni w pełnej dawce 400mg i jest to najkrócej podawany schemat terapii celowanej w PBL.</p> <p>Upublicznienie wyników badania CLL13 podczas międzynarodowych konferencji (ASH 2021, EHA 2022) a następnie ich publikacja w NEJM w 2023 roku [5] wpłynęły na zmianę podejścia i w zaktualizowanych wytycznych, które ukazały się po ujawnieniu tych danych, schemat VEN+OBI jest rekomendowany do stosowania zarówno u pacjentów fit, jak i unfit.[2,3,6]</p> <p>Podsumowując, warto podkreślić, iż w porównaniu do innych aktualnie stosowanych w polskiej praktyce klinicznej opcji terapeutycznych tj. AKAL i IBR, VEN+OBI jest jedynym</p>

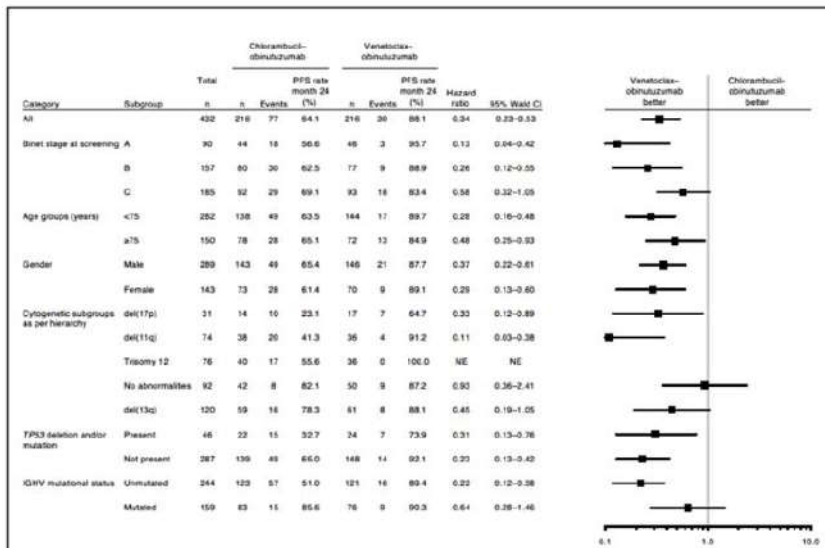
schematem terapii celowanej o zdefiniowanym (ograniczonym) czasie stosowania rekomendowanym w populacji fit i unfit, również w grupie chorych z del17p/mut TP53.

1. Hus I, Giannopoulos K., Jamroziak K., i wsp. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021, Acta Haematologica Polonica 2021 Number 5, Volume 52, pages 455–482
2. <https://www.filo-leukemia.org/news/traitements/lc-les-recommandations-du-filo/>
3. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@quideline/html/index.html>
4. Walewska R., Parry-Jones N., Eyre TA et al. Guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. BJ Haem 2022;197:544–557.
5. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schöttker B, Nösslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen H, van der Klift M, Jäger U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M; GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023 May 11;388(19):1739-1754. doi: 10.1056/NEJMoa2213093. PMID: 37163621.
6. NCCN 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2023, 01/25/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> [dostęp: 14.04.2023 r.]

Jak już wcześniej wskazano w odpowiedzi na Minimalne Wymagania brak danych dotyczących skuteczności interwencji tj. VEN+OBI w podgrupie pacjentów określanych jako „fit” z del17p/mut TP53 w próbie klinicznej *GAIA/CLL13*, wynika z faktu, iż w jednym z ramion terapeutycznych w badaniu stosowana jest standardowa immunochemioterapia (SCIT), stanowiąca standard postępowania w leczeniu tej grupy chorych. W związku z powyższym pacjenci z del17p/mut TP53 nie mogli zostać włączeni do badania, ze względu na ryzyko, iż w przypadku przydziału do grupy przyjmującej SCIT leczenie to okaże się dla nich nieskuteczne. Dane literaturowe wskazują, iż odpowiedź na leczenie chorych z del 17p jest gorsza, mediana PFS w tej grupie chorych wynosi zaledwie 12 miesięcy, a w całej populacji chorych na PBL 51,8 miesiąca [5]. Analiza wieloczynnikowa danych z badania *CLL8* wskazała, iż zarówno obecność del17p oraz mutacji *TP53* stanowi negatywny czynnik prognostyczny dla ryzyka progresji (HR>2) oraz zgonu (HR>2) [2, 3]. Zatem ze względów etycznych (brak zapewnienia optymalnej terapii tym chorym) kryterium wykluczającym chorych z badania *GAIA/CLL13* było występowanie del17p/mut TP53.

Rozdz.
4.1.4. str.
33, Rozdz.
4.3. str. 41

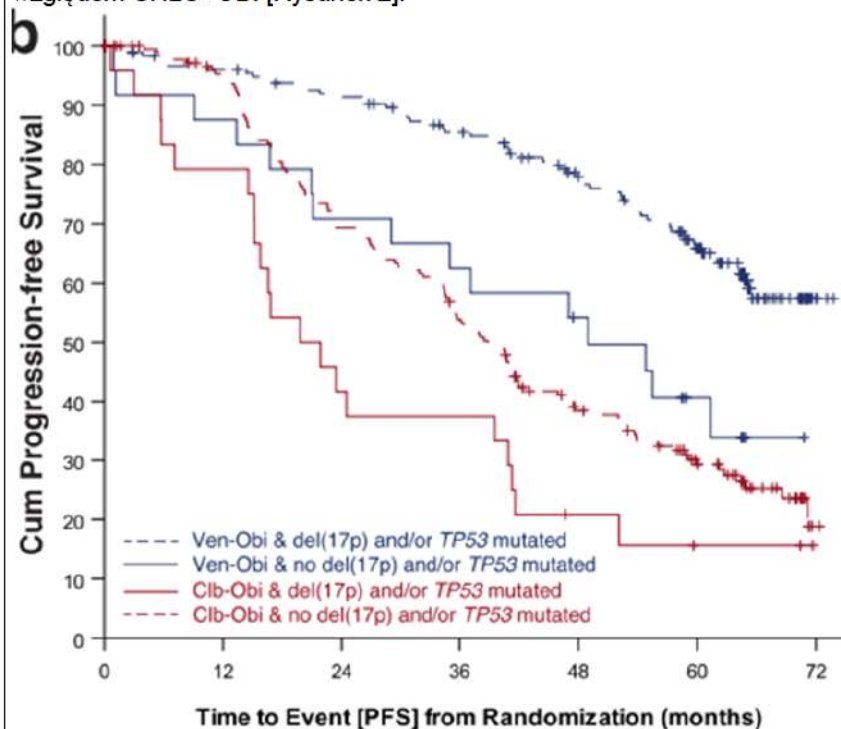
Niemniej jednak danych dotyczących skuteczności schematu VEN+OBI w grupie pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL z towarzyszącą del17p/mut TP53 dostarczyło m.in. duże pilotażowe randomizowane badanie kliniczne o akronimie *CLL14*. Do badania włączono uprzednio nieleczonych chorych z PBL z towarzyszącą delecją 17p i/lub mutacją *TP53*, których udział wynosił 12% oraz 11,5%, odpowiednio dla VEN+OBI oraz CHLO+OBI. W badaniu tym wykazano, iż schemat VEN + OBI jest opcją terapeutyczną o wysokim potencjale działania przeciwbiałaczkowego, która pozwalała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości chorych (84,7%), w tym u 49,5% odpowiedź ta miała charakter całkowity. Ponadto w grupie VEN + OBI ponad 2-krotnie częściej niż w przypadku podania CHLO+OBI uzyskano negatywizację minimalnej choroby resztkowej, która to stanowi obecnie uznawany surogat dla PFS. Co istotne w badaniu wykazano, iż korzyści wyrażające się jako PFS związane ze stosowaniem VEN+OBI w porównaniu do CHLO+OBI obserwowano we wszystkich ocenianych podgrupach pacjentów, w tym pacjentów wysokiego ryzyka z delecją 17p i (lub) mutacją *TP53* i (lub) niezmutowanym genem *IgHV* [4, 5] [Rysunek 1].



Hierarchical order of cytogenetic subgroups according to Dohner et al. NEJM 2006

Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od występowania/braku czynników prognostycznych w tym del17p oraz mutacji TP53: VEN+OBI vs CHLO+OBI, CLL14 [4]

Wyniki tego samego badania [6] dla 5-letniej obserwacji wskazują, iż trend w kierunku istotnie lepszych wskaźników PFS dla populacji chorych z delecją 17p/ i/lub mutacją TP53 w przypadku chorych przyjmujących VEN+OBI względem CHLO+OBI utrzymywał się. 5-letni wskaźnik PFS w ramieniu interwencji wynosił 40,6% w porównaniu do wskaźnika dla CHLO+OBI wynoszącego jedynie 15,6%. Hazard względny dla tego porównania i punktu końcowego wynosił 0,40 (95% CI: 0,24; 0,94), wskazując, iż pomimo występowania del17p/mutacji TP53 leczenie VEN+OBI cechowało się istotnie lepszą skutecznością względem CHLO+OBI [Rysunek 2].



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji z obecnością / brakiem delecji 17p/ i lub mutacji TP53, VEN+OBI vs CHLO+OBI, CLL14 [6]

Podobne wnioski wyciągnęli autorzy badania I fazy oceniającego skuteczność VEN+OBI w leczeniu chorych z CLL (do badania włączono także chorych z del17 i/lub mutacją TP53) wskazując, iż podanie VEN+OBI wiązało się z uzyskaniem zbliżonych odsetków odpowiedzi na leczenie jak również negatywizacji minimalnej choroby resztkowej bez względu na status cytogenetyczny chorych (w tym obecności del17p/ i/lub mutacji TP53) [7].

Podsumowując, pomimo braku danych dotyczących skuteczności klinicznej VEN+OBI w subpopulacji chorych z del17 i/lub mutacją TP53, której nie uwzględniono w badaniu dotyczącym populacji pacjentów z PBL bez chorób współistniejących z powodów etycznych, **istnieją wiarygodne dane kliniczne wskazujące, iż schemat VEN+OBI stosowany jako leczenie I linii CLL jest terapią o udowodnionej skuteczności bez względu na ryzyko cytogenetyczne chorych.** Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych [8-12] gdzie wskazuje się, iż leczenie VEN+OBI zalecane jest niezależnie od statusu delecji 17p/ mutacji TP53 tak jak ma to miejsce w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.79.

1. Robak T, Hus I, Giannopoulos K., i wsp. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL. Acta Haematologica Polonica, 47 (2016): 169-183.
2. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016; 127(2): 208–215, doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
3. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376(9747): 1164–1174, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
4. 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 Dû 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, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281.
5. ChPL dla produktu leczniczego Venclxyto®
6. Al-Sawaf, O., Zhang, C., Jin, H.Y. et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Nat Commun 14, 2147 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37648-w>.
7. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, Hillmen P, Rogers KA, Iyer SP, Quillet-Mary A, Ysebaert L, Walter HS, Verdugo M, Klein C, Huang H, i in. (2019) Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 133(26):2765–2775.
8. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
9. <https://www.filo-leukemia.org/news/traitements/ilc-les-recommandations-du-filo/>
10. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html>
11. Walewska R., Parry-Jones N., Eyre TA et al. Guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. BJ Haem 2022;197:544–557.
12. Hus I, Giannopoulos K., Jamrozik K., i wsp. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021, Acta Haematologica Polonica 2021 Number 5, Volume 52, pages 455–482.

Rozdz.
4.2.1.1.
str. 33,
Rozdz.
4.2.2.1.
str. 39,
Rozdz.
4.3. str. 41,

Główne wyniki badania GAIA/CLL13 zostały opublikowane w maju 2023 w recenzowanym czasopiśmie NEJM [1] oraz podsumowane jako dowodzące skuteczności schematu VEN+OBI w subpopulacji fit w czasopiśmie NATURE [2]. Wyniki te wskazują na wysoką skuteczność ograniczonej w czasie terapii VEN+OBI względem standardowej immunochemioterapii (SCIT) w populacji wnioskowanej w zakresie większości ocenianych punktów końcowych w skuteczności tj. przeżycia wolnego od progresji choroby, negatywizacji minimalnej choroby resztkowej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Analiza danych z zakresu bezpieczeństwa wskazuje, iż ograniczona w czasie terapia VEN+OBI w porównaniu do SCIT cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa.
W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki GAIA/CLL13 dla porównania VEN+OBI vs SCIT.

Rozdz. 11.
str. 68

Punkt końcowy	Okres obserwacji	VEN+OBI N=229	SCIT N=229	Parametr
Wskaźnik 3 letniego PFS, % (97,5% CI)	38,8 miesiąca (mediana)	87,7	75,5	HR = 0,42 (0,26; 0,68) P<0001
Wskaźnik 3 letniego OS, %	38,8 miesiąca (mediana)	96,3	95,0	Brak różnic
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej, % (97,5% CI)	w 15 miesiącu	86,5 (80,6; 91,1)	52,0 (44,4; 59,5)	P<0,001
Wskaźnik całkowitej klinicznej odpowiedzi na leczenie (CR)**, %	w 15 miesiącu	130/229 (56,8)	71/229 (31,0)	OR = 2,92 (1,99; 4,29)
TEAE prowadzące do zgonu, n/N (%)	38,8 miesiąca (mediana)	9/228 (3,9%)	10/216 (4,6%)	OR = 0,95 (0,34; 2,13)
SAE ogółem, n/N (%)	38,8 miesiąca (mediana)	102/228 (44,7)	103/216 (47,7)	OR = 0,89 (0,61; 1,29)
AE prowadzące do przerwania leczenia, n/N (%)	38,8 miesiąca (mediana)	13/228 (5,7)	33/216 (15,3)	OR = 0,33 (0,17; 0,66)
Transformacja Richtera, n/N (%)	38,8 miesiąca (mediana)	6/228 (2,6)*	6/216 (2,8)*	OR = 0,95 (0,30; 2,98)
Nowotwory wtórne, n/N (%)	38,8 miesiąca (mediana)	23/228 (10,4)	36/216 (16,7)	OR = 0,56 (0,32; 0,98)

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ** odpowiednio wśród 3,1% chorych w ramieniu VEN+OBI oraz 14,8% w ramieniu SCIT nie przeprowadzono oceny odpowiedzi na leczenie z uwagi na brak wystarczających danych

Zatem informacja, że analiza kliniczna została oparta w znacznej części na nieopublikowanym badaniu klinicznym, w świetle opublikowanych w ostatnim czasie prac, stała się już nieaktualna.

1. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schöttker B, Nösslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen H, van der Klift M, Jäger U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M; GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023 May 11;388(19):1739-1754. doi: 10.1056/NEJMoa2213093. PMID: 37163621.
2. Romero D. Venetoclax-obinutuzumab combinations are effective in fit patients with CLL. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023 May 26. doi: 10.1038/s41571-023-00786-7. Epub ahead of print. PMID: 37237098.

Rozdz.
5.1.1. str.
42,
Rozdz.
5.3. Tabela
30. str. 53,
Rozdz.
5.3.1. str.
55. Rozdz.
5.4. s. 56-
57, Rozdz.
11. str. 70 i
72

Celem naświetlenia pełnego obrazu dotyczącego przedłożonej analizy ekonomicznej warto nadmienić, iż oprócz wskazanej w AWA [redacted]

Rozdz.
6.1.1. str.
58, Rozdz.
6.2. str. 61,
Rozdz.
6.4. str. 63,
Rozdz. 11.
str. 72

Biorąc pod uwagę, że terapia z udziałem wenetoklaksu stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem stanowi leczenie ograniczone w czasie (wenetoklaks podawany jest łącznie przez 315 dni 12-tu cykli terapii) [redacted]

Rozdział 9.
Str 66,

Jak wskazano w AWA rekomendacje agencji HTA: G-BA z 2020 roku oraz HAS 2022 roku odnośnie do finansowania VEN+OBI w populacji wnioskowanej tj. populacji „fit” bez delekcji 17p/mutacji TP53 swoją negatywną decyzję opierały na braku dodatkowej korzyści

rozd. 11. str. 72	względem wybranych komparatorów (FCR), co wynikało nie z braku wykazanej przewagi VEN+OBI względem wybranego komparatora lecz z faktu, iż wyniki trwającego badania <i>GAIA/CLL13</i> dostarczające danych porównawczych dla VEN + OBI vs FCR nie były jeszcze dostępne.
Rozdz. 10. str. 67	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted text]

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*	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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.