

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.37.2023.2.DR z dnia 7 września 2023 r.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analiz (punkt I, 1 Pisma):

Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy, na etapie doboru komparatora należy uwzględnić wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W związku z tym, oprócz komparatora uwzględnionego w analizach Wnioskodawcy, tj. ibrutynib oraz skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab, wśród komparatorów powinna znaleźć się również finansowana ze środków publicznych (w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej – leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny) oraz zalecana w wytycznych klinicznych bendamustyna. W związku z powyższym, analizy Wnioskodawcy nie spełniają wymagań zawartych w § 4 ust. 3 pkt 1 i 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1-7 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1 pkt 3 i 6 Rozporządzenia.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym proponowane jest udostępnienie akalabrutynibu dla chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Oznacza to zniesienie dodatkowych kryteriów zawartych aktualnie w programie, dotyczących chorych bez delekcji 17p lub mutacji w genie TP53 (wymóg nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia).

W 2021 r. AOTMiT oceniała zastosowanie ibrutynibu (produkt leczniczy Imbruvica) w identycznym wskazaniu refundacyjnym (AOTMiT 073/2022) – w analizach przygotowanych na potrzeby przytoczonego procesu refundacyjnego komparator stanowiła terapia skojarzona wenetoklaks+rytuksymab (w momencie oceny akalabrutynib nie był objęty refundacją w polskich warunkach). Analitycy Agencji nie wskazywali na konieczność uwzględnienia bendamustyny jako kolejnego komparatora dla ibrutynibu, mimo że w momencie przygotowywania AWA dla leku Imbruvica przytoczone przez AOTMiT wytyczne kliniczne PTOK 2020 były już opublikowane i dostępne. Z tego względu w ramach analiz załączonych do przedmiotowego wniosku komparator dla akalabrutynibu stanowi – analogicznie i spójnie z dotychczasowymi ocenami – terapia skojarzona wenetoklaks+rytuksymab oraz ibrutynib, refundowany od 1 stycznia 2023 na podstawie ww. analiz.

Powyższe założenie znajduje potwierdzenie również w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, zgodnie z którymi za optymalną metodę leczenia chorych na oporną / nawrotową PBL (r/r PBL) uważane są nowe terapie celowane – inhibitory BCR i BCL2. Zaleca się zwłaszcza zastosowanie akalabrutynibu,

zanubrutynibu, ibrutynibu, skojarzenia wenetoklaksu i rytuksymabu, skojarzenia idelalazybu i rytuksymabu oraz monoterapii wenetoklaksem.

W chwili składania przedmiotowego wniosku, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (MZ 20/06/2023) refundacją objęte były:

- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”
 - dla pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53): począwszy od II linii – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii, począwszy od III linii (po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem) – wenetoklaks w monoterapii;
 - dla pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53): począwszy od II linii – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii;
- w ramach katalogu chemioterapii: chlorambucyl (załącznik C.8), kladrybina (załącznik C.12), cyklofosfamid (załącznik C.13), fludarabiną (załącznik C.25), rytuksymab (załącznik C.51), bendamustyna (załącznik C.67);
- w ramach refundacji aptecznej – chlorambucyl, cyklofosfamid, metyloprednizolon.

Zauważyć należy więc, że terapie wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej jako podstawa leczenia chorych we wnioskowanej populacji docelowej ujęte są w wykazie technologii refundowanych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”. W związku z planowanym rozszerzeniem możliwości leczenia akalubrutynibem w ramach wspomnianego programu lekowego w przedłożonych analizach jako komparator wskazano leki wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej jako preferowane i podobnie jak wnioskowana technologia udostępnione chorym w ramach programu lekowego tj. ibrutynib w monoterapii oraz skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab.

Bendamustyna, należąca do leków alkilujących, finansowana jest w katalogu chemioterapii w przypadku leczenia II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało leczenia bendamustyną. Przytoczone przez AOTMiT wytyczne PTOK 2020 wskazują, że leczenie schematem bendamustyna + rytuksymab możliwe jest do zastosowania u chorych z oporną/nawrotową PBL bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Należy przy tym zauważyć, że w aktualniejszych odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej schematy zawierające bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem pozycjonowane są jako:

- inne, niepreferowane schematy możliwe do zastosowania w przypadku leczenia pacjentów bez obecnej delecji 17p/mut. TP53, którzy otrzymywali wcześniej BTKi i schematy z VEN [kategoria 2A lub 2B w przypadku pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub pacjentów w wieku ≤ 65 lat ze znaczącymi schorzeniami współistniejącymi, wytyczne NCCN 3.2023];
- terapia drugiego wyboru u pacjentów *unfit*, z nawrotem po co najmniej 3 latach od leczenia B+R lub co najmniej 12 miesiącach po terapii chlorambucylem [kategoria C wytyczne HOVON 2021].

Powyższe wskazuje, że terapia schematami opartymi na bendamustynie nie stanowi obecnie preferowanej opcji leczenia, pozycjonowanej w algorytmie leczenia chorych na PBL w zbliżonym miejscu do akalabrutynibu, wskazywanego jako jedna z preferowanych opcji leczenia.

Podsumowując, należy uznać, że bendamustyna nie stanowi właściwego komparatora dla akalabrutynibu we wnioskowanej populacji, podobnie jak nie stanowiła właściwego komparatora dla ibrutynibu w tej samej populacji, gdyż nie spełnia kryteriów komparatora tj. nie jest technologią opcjonalną „możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym” (Rozporządzenie Ministra Zdrowia MZ 08/01/2021) oraz nie stanowi „tzw. istniejącej praktyki, czyli sposobu postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (wytyczne HTA AOTMIT 2016) tj. nie jest opcją pierwszego wyboru wg odnalezionych wytycznych klinicznych, co wydaje się determinować zgodne z aktualną wiedzą medyczną opartą na dowodach naukowych leczenie chorych na PBL. Dodatkowo biorąc pod uwagę udostępnienie dla pacjentów polskich w ramach programu lekowego terapii pozycjonowanych w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej jako terapie preferowane należy uznać, że obecnie leczenie schematami opartymi na bendamustynie nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analiz (punkt I, 2 Pisma):

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

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet posilkowano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (uwzględniono dane za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2022 r., natomiast przed datą złożenia wniosku opublikowano dane za okres od stycznia 2018 r. do marca 2023 r.) oraz nieaktualnym Zarządzeniem Prezesa NFZ zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (powołano się na Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 69/2023/DGL z dnia 21 kwietnia 2023 r. – tymczasem przed datą złożenia wniosku opublikowano Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 82/2023/DGL z dnia 26 maja 2023 r.).

Dodatkowo należy wskazać, iż w analizach uwzględniono zarówno Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r., jak i na dzień 1 lipca 2023 r. Agencja prosi o ujednoczenie wskazanego źródła.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga Agencji jest słuszna, jednakże wskazane nieścisłości nie mają istotnego znaczenia dla wyników analizy ekonomicznej, czy analizy wpływu na budżet dla leku Calquence. Dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii wykorzystano wyłącznie w odniesieniu do rytuksymabu podawanego w skojarzeniu z wenetoklaksem. Biorąc pod uwagę ceny rozliczeniowe rytuksymabu raportowane przez DGL, w okresie styczeń-marzec 2023 były one wyższe niż w okresie styczeń-luty. Przyjęcie w analizach dla leku Calquence wyższej ceny rytuksymabu prowadziłoby do pogłębienia oszacowanych oszczędności dla Płatnika publicznego w porównaniu z terapią wenetoklaks + rytuksymab, jednak w wartościach bezwzględnych zmiana ta w

przypadku analizy minimalizacji kosztów wnioskaby jedynie < 1%, a w analizie wpływu na budżet 1-2%. Uwzględniając najnowsze dane raportowane przez NFZ (styczeń-czerwiec 2023 r.), średni koszt rytuksymabu jest jeszcze wyższy (3,63 zł/mg). W poniższej tabeli, w ramach analizy wrażliwości, przedstawiono porównanie wyników analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet dla leku Calquence przy założeniu różnej ceny jednostkowej rytuksymabu.

Wariant ceny jedn. rytuksymabu	Akalabrutynib (Calquence®)	Ibrutynib (Imbruvica)	Wenetoklaks (Venclyxto) + rytuksymab	Różnica kosztów, Calquence® vs:	
				Ibrutynib	Ven + R
Średnia z okresu styczeń-luty 2023 r.	██████	██████	██████	██████	██████
Średnia z okresu styczeń-czerwiec 2023 r.	██████	██████	██████	██████	██████
Zmiana					██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego					
Wariant ceny jedn. rytuksymabu: średnia z okresu styczeń-luty 2023 r.			Rok 1	Rok 2	
Scenariusz nowy			██████	██████	
Scenariusz istniejący			██████	██████	
Inkrementalne (nowy - istniejący)			██████	██████	
Wariant ceny jedn. rytuksymabu: średnia z okresu styczeń-czerwiec 2023 r.			Rok 1	Rok 2	
Scenariusz nowy			██████	██████	
Scenariusz istniejący			██████	██████	
Inkrementalne (nowy - istniejący)			██████	██████	
Zmiana			██████	██████	

Uwzględnienie najbardziej aktualnych danych dotyczących średniej ceny jednostkowej rytuksymabu powoduje ██████████ przy zastosowaniu akalabrutynibu względem terapii wenetoklaks + rytuksymab i tym samym, ██████████ płatnika publicznego w analizie wpływu na budżet.

W Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 82/2023/DGL z dnia 26 maja 2023 r wycena świadczeń związanych z realizacją programów lekowych nie zmieniła się względem Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 69/2023/DGL uwzględnionego w analizach. Zatem uwzględnienie aktualnego Zarządzenia pozostaje bez wpływu na wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet dla leku Calquence.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy klinicznej II (punkt, 1 Pisma):

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach opisu charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach nie odniesiono się do postaci leku. W przypadku wystąpienia niezgodności pomiędzy postacią leku zastosowaną w badaniach dla akalabrutynibu włączonych do AKL, a wnioskowana postacią leku, należy przedstawić dowody w zakresie równoważności terapeutycznej lub (jeżeli to zasadne) w zakresie biorównoważności.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Odnośząc się do powyższej uwagi, wskazać trzeba, że istotnie wnioskowana postać leku to preparat „Calquence® 100 mg tabletki powlekane, 60 tabletek”, natomiast w obu badaniach dla akalabrutynibu uwzględnionych w AKL (*ELEVATE-RR* i *ASCEND*) stosowane są kapsułki (*hard gelatin capsules*).

Akalabrutynib w postaci tabletek został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej w lutym 2023 r., a więc już po opublikowaniu wyników wymienionych wcześniej prób. Decyzja Komisji Europejskiej znalazła swoje uzasadnienie w wynikach 3 badań z randomizacją fazy I (NCT04768985, NCT04488016 i NCT04564040) pod wspólną nazwą *ELEVATE-PLUS*, które zaprezentowano w publikacjach *Sharma 2021* i *Sharma 2022*.

W próbach tych, o charakterze naprzemiennym (*cross-over*) i prowadzonych na zdrowych osobach (Badanie 1: N = 30, mediana wieku = 42 lata, odsetek mężczyzn 83,3%; Badanie 2: N = 66, mediana wieku = 36 lat, odsetek mężczyzn 93,9% i Badanie 3: N = 20, mediana wieku = 35 lat, odsetek mężczyzn 100%), analizowano farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz tolerancję pojedynczej dawki akalabrutynibu w postaci tabletek (AT) w odniesieniu do akalabrutynibu podawanego jako kapsułki (AC). Wykazano w nich, że akalabrutynib podawany w formie tabletki lub zawiesiny jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. W oparciu o uzyskane wyniki na temat farmakokinetyki (i związanej z nią zmiennością), docelowego kowalencyjnego wiązania z kinazą tyrozynową Brutona (BTK-TO) i ustalonej zależności ekspozycji na lek w odniesieniu do skuteczności/bezpieczeństwa, badacze oczekują, że efekt kliniczny AT będzie porównywalny z efektem tego leku w postaci kapsułek w zatwierdzonej dawce 100 mg dwa razy dziennie, bez względu na stosowanie inhibitorów pompy protonowej czy spożycie posiłku. Większość odnotowanych AEs miała łagodne nasilenie – nie stwierdzono żadnych ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, ani nowych rodzajów zdarzeń. Dodatkowo wskazano, że stosowanie AT poprawia zdolność połykania dzięki odpowiedniej powłoce, jak i 50% redukcji objętości w porównaniu z AC. Tabletka może być również podawana w formie zawiesiny z niewielką ilością wody, by mogły ją zażyć osoby, które nie są w stanie połączyć tabletek.

Główne wyniki pochodzące z badań *ELEVATE-PLUS* zestawiono w poniższych tabelach.

Parametr	Miara	Badanie 1				Badanie 2		Badanie 3		
		AC (N = 30)	AT (N = 29)	AT po posiłku (N = 14)	AT + PPI (N = 14)	AT (N = 65)	AC (N = 63)	AC-NG (N = 20)	AT-NG (N = 20)	AT-NG + PPI (N = 20)
C _{max} [ng/ml]	Średnia arytmetyczna (SD)	582,8 (227,6)	559,8 (254,7)	281,3 (139,6)	459,6 (285,9)	581,6 (231,0)	606,8 (281,0)	602,5 (259,2)	609,0 (321,0)	562,3 (316,8)
C _{max} [ng/ml]	Średnia geometryczna (CV%)	541,6 (41,1)	504,9 (49,9)	255,6 (46,5)	371,9 (81,4)	537,2 (42,6)	535,7 (58,4)	550,0 (46,7)	547,3 (48,1)	490,4 (58,9)
AUC _{inf} [h ng/ml]	Średnia arytmetyczna (SD)	587,6 (150,5)	591,2 (205,8)	536,8 (97,9)	742,0 (284,4)	603,7 (215,6)	610,6 (223,3)	527,0 (135,7)	602,7 (197,9)	699,0 (227,3)
AUC _{inf} [h ng/ml]	Średnia geometryczna (CV%)	569,9 (25,6)	559,5 (34,6)	528,7 (18,2)	694,1 (39,7)	567,8 (36,9)	572,2 (38,2)	511,2 (25,6)	572,8 (33,9)	664,8 (33,9)
AUC _{last} [h ng/ml]	Średnia arytmetyczna (SD)	583,0 (147,1)	587,9 (205,2)	533,9 (98,1)	718,9 (288,9)	599,5 (213,6)	605,8 (223,7)	523,9 (135,4)	600,0 (197,6)	695,0 (226,8)
AUC _{last} [h ng/ml]	Średnia geometryczna (CV%)	565,7 (25,4)	556,2 (34,7)	525,7 (18,3)	669,7 (40,5)	563,9 (36,9)	566,8 (38,6)	508,1 (25,6)	570,0 (34,0)	660,7 (34,0)
t _{max} (h)	mediana (zakres)	0,8 (0,5-2,0)	0,7 (0,3-1,5)	2,0 (0,3-4,0)	1,0 (0,2-3,0)	0,5 (0,2-3,0)	0,6 (0,5-4,0)	0,3 (0,2-0,8)	0,5 (0,2-0,8)	0,5 (0,3-1,0)
t _{1/2λ} (h)	Średnia (SD)	2,0 (2,0)	1,5 (0,63)	1,3 (0,40)	2,9 (2,3)	1,6 (1,2)	2,2 (2,8)	1,5 (0,7)	1,4 (0,7)	1,9 (1,3)

NG – nosowo-żołądkowo;

PPI – inhibitor pompy protonowej.

Badanie	Porównanie	AUC _{last} ; GMR (90% CI)	AUC _{inf} ; GMR (90% CI)	C _{max} ; GMR (90% CI)
1	AT na czczo vs AC na czczo	N = 29; 98,1 (91,8; 104,8)	N = 29; 97,9 (91,6; 104,6)	N = 29; 91,0 (79,4; 103,1)
2	AT na czczo vs AC na czczo	N = 63; 98,8 (93,6; 104,2)	N = 63; 98,6 (93,4; 104,0)	N = 63; 100,4 (90,8; 111,0)
3	AT-NG vs AC-NG	N = 20; 112,2 (105,3; 119,5)	N = 20; 112,0 (105,2; 119,3)	N = 20; 99,5 (84,3; 117,4)

NG – nosowo-żołądkowo.

Wskazać trzeba, że informacje na temat biorównoważności tabletek i kapsułek akalabrutynibu przytoczono także w Charakterystyce Produktu Leczniczego Calquence® z 14 czerwca 2023 r.: „Wykazano, że tabletki Calquence i kapsułki Calquence są biorównoważne. Tabletki Calquence zawierają maleinian akalabrutynibu, będący solą akalabrutynibu, która wykazuje większą rozpuszczalność przy wyższym pH niż zasada akalabrutynibu będąca substancją czynną zawartą w kapsułkach Calquence. Z tego względu tabletki Calquence są lepiej wchłaniane w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego”.

Sharma 2021	Sharma S, Pepin X, Burri H, et al. New acalabrutinib formulation enables co-administration with proton pump inhibitors and dosing in patients unable to swallow capsules (ELEVATE-PLUS). Blood 2021;138(1):4365
Sharma 2022	Sharma S, Pepin X, Burri H, et al. Bioequivalence and relative bioavailability studies to assess a new acalabrutinib formulation that enables coadministration with proton-pump inhibitors. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022;11:1294-1307

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy klinicznej II (punkt 2 Pisma):

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach opisu strategii wyszukiwania opracowań wtórnych wskazano, że „Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań”. Jednocześnie w przedstawionej strategii uwzględniono słowa kluczowe ograniczające wyszukiwanie względem badań RCT w bazie MEDLINE przez PubMed oraz w bazie Embase przez Elsevier. W związku z powyższym należy rozważyć przygotowanie osobnej strategii wyszukiwania dla opracowań wtórnych.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizie klinicznej w zastosowanej strategii wyszukiwania nie wprowadzono żadnego ograniczenia na rodzaj badań w odniesieniu do akalabrutynibu – dla tego leku poszukiwano rekordów bez ograniczenia na rodzaj badań, a więc dla wszelkiego rodzaju badań pierwotnych i opracowań wtórnych (w tym przeglądów systematycznych). Ograniczenie względem badań RCT dotyczyło jedynie rekordów dotyczących komparatorów – czyli rytuksymabu, wenetoklaksu, ibrutynibu, ponieważ dla tych leków poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z akalabrutynibem (w przypadku nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących powyższe leki). W raporcie, w rozdziale „2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych” oraz „16.11 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend” przedstawiono kwerendy zastosowane w wyszukiwaniu, z których wynika, że filtr RCT został założony tylko dla rekordów dotyczących leków stanowiących komparatory w raporcie.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy klinicznej II (punkt 3 Pisma):

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AKL nie przedstawiono charakterystyki badania RESONATE uwzględnionego w ramach przedstawionych porównań pośrednich.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Analitycy Agencji zwrócili uwagę, że w AKL nie przedstawiono charakterystyki badania *RESONATE*, które „zostało uwzględnione w ramach przedstawionych porównań pośrednich”. Wskazać trzeba, że zgodnie z treścią Rozporządzenia 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: „Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej”. Tymczasem badanie *RESONATE* nie zostało włączone przez autorów AKL w ramach wykonanego przeglądu systematycznego z uwagi na nieprawidłowy komparator (szczegółowa przyczyna opisana w rozdziale „16.9 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia”), a zostało jedynie wykorzystane w ramach odnalezionych poza wspomnianym przeglądem systematycznym porównań pośrednich skorygowanych charakterystykami wyjściowymi *MAIC AstraZeneca 2020* i *MAIC PBAC 2020*, które przeprowadziły inne podmioty i które tylko opisano dodatkowo w AKL. Z tego właśnie względu w postaci tabelarycznej przedstawiono charakterystykę badań *ELEVATE-RR*, *ASCEND* i *MURANO*, bo tylko te próby zostały bezpośrednio włączone przez autorów raportu do AKL na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy ekonomicznej III (punkt 1 Pisma):

Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera analizę podstawową (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej zastosowano technikę minimalizacji kosztów, co jest niezasadne biorąc pod uwagę wyniki AKL Wnioskodawcy, wskazujące na przewagę akalabrutynibu nad uwzględnionymi komparatorami w zakresie bezpieczeństwa. W związku z powyższym właściwą techniką analityczną byłaby analiza użyteczności kosztów.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Należy zauważyć, że wykazana przewaga akalabrutynibu w zakresie bezpieczeństwa dotyczy jednak głównie zdarzeń niepożądanych o ograniczonym czasie trwania. Oznacza to, że zmniejszenie ich częstości w grupie akalabrutynibu będzie mieć znaczenie raczej w kontekście kosztów ich leczenia, niż generowanego zysku klinicznego. Zmiana jakości życia w krótkim okresie wystąpienia działania niepożądanego, w przeliczeniu na średniego pacjenta (przy względnie niskiej częstości występowania) będzie miała zanedbywalny wpływ na łączny wynik w postaci przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Wydaje się, że w hipotetycznym modelu ekonomicznym opartym na różnicach wynikających ze zmiany jakości życia wywołanej zmianą częstości przejściowych zdarzeń niepożądanych, zwykle występujących tylko w początkowej fazie leczenia, nie byłoby możliwe wyznaczenie wiarygodnej wartości wskaźnika ICUR. Stąd wydaje się, że na potrzeby procesu decyzyjnego w sprawie rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla akalabrutynibu istotne jest porównanie kosztów tej terapii z kosztami leczenia standardowego (obecnie ibrutynib i wenetoklaks z rytuksymabem). Brak uwzględnienia trudnych jednak do liczbowego wyrażenia różnic w bezpieczeństwie można przy tym uznać za podejście konserwatywne.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej III (punkt 2 Pisma):

Nie zestawiono oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii modelu (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a i b Rozporządzenia).

W ramach kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono wyłącznie koszty migotania przedsionków. Pominięto koszty leczenia innych zdarzeń niepożądanych, dla których w ramach AKL odnotowano istotne statystycznie różnice między akalabrutynibem a przyjętymi komparatorami. W analizie pominięto także wyniki zdrowotne związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W przypadku porównania bezpośredniego akalabrutynibu z ibrutynibem (badanie *ELEVATE-RR*), ocena występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i wyższym wykazała istotne różnice w obrębie biegunki, zmęczenia, nadciśnienia tętniczego oraz migotania przedsionków. Natomiast w przypadku porównania z terapią WEN+R np. neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia, neutropenia bez względu na stopień nasilenia i reakcje związanych z wlewem występowały istotnie rzadziej podczas terapii akalabrutynibem. W analizach dla leku Calquence uwzględniono ostatecznie tylko koszty związane z postępowaniem przy wystąpieniu migotania przedsionków, które zidentyfikowano jako istotne z perspektywy płatnika publicznego. Jednakże finalnie w przeliczeniu na jednego pacjenta, zaobserwowane różnice między porównywanymi interwencjami są rzędu [REDACTED], co absolutnie pozostaje bez znaczenia w odniesieniu do wysokości kosztów związanych z samymi lekami. Nie ma wątpliwości, że uwzględnienie kosztów innych zdarzeń niepożądanych także pozostałoby bez wpływu na wynik końcowy analizy i tym samym nie miałyby znaczenia dla wnioskowania z przedłożonej analizy ekonomicznej dla leku Calquence.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej III (punkt 3 Pisma):

W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym przyjęto rzeczywiste dawkowanie leków oraz rzeczywisty czas terapii na podstawie badań włączonych do AKL Wnioskodawcy.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizach dla leku Calquence nie testowano wariantu zakładającego rzeczywiste zużycie tego leku, gdyż w badaniu *ELEVATE-RR*, gdzie pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup, otrzymujących odpowiednio akalabrutynib oraz ibrutynib, mediana względnej intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,0% (zakres: 37,2-100,4) i 98,7% (zakres: 30,2-100,1). Stąd można przyjąć, że różnice między akalabrutynibem a ibrutynibem były zaniedbywalne i dla uproszczenia w oszacowaniach przyjęto dawkowanie planowe. Podobnie, w przypadku wenetoklaksu skojarzonego z rytuksymabem, intensywność dawki w badaniu *MURANO* była wysoka i wynosiła 97,4%. Uwzględnienie wymienionych wartości RDI w analizach miałyby niewielki wpływ na wyniki i nie zmieniałoby wnioskowania, dlatego uznano, że w przypadku analizy minimalizacji o ograniczonym horyzoncie czasowym zasadne jest przyjęcie uproszczonego podejścia, pomijającego ten parametr w obliczeniach zarówno w porównaniu z ibrutynibem, jak i w porównaniu z terapią skojarzoną WEN+R.

Przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy jest zgodny z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT (2016), które wskazują, że w przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są

powinny stanowić punkt zbieżny w oszacowaniach dla akalabrutynibu. Stąd uwzględnienie w analizie wpływu na budżet m.in. wspomnianej wartości z publikacji *Mato 2016*.

Warto zauważyć, że bilans analizy wpływu na budżet wskazuje na [REDAKTOWANE] w pierwszych 2 latach refundacji akalabrutynibu. Oznacza to, że przyjęcie wyższego odsetka pacjentów leczonych (23,1% zamiast 17,4%) spowodowałoby wzrost populacji docelowej, a tym samym [REDAKTOWANE]. W tej sytuacji można uznać, że przyjęta w analizie dla Calquence wartość tego parametru ma charakter konserwatywny.

Oдноśnie uwagi dotyczącej analizy wpływu na budżet IV (punkt 1 Pisma):

Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie na podstawie badań włączonych do AKL Wnioskodawcy oraz krzywej czasu trwania leczenia akalabrutynibem można wskazać, że średnia długość terapii wynosi więcej niż okres 2 lat. Tym samym przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizie wpływu na budżet przyjęto 2-letni horyzont czasowy zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi oceny technologii medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu. W analizie założono, że wnioskowane rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla akalabrutynibu powinno [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Stąd należy uznać, że przyjęty 2-letni horyzont czasowy będzie obejmował okres wystarczający do ustalenia równowagi rynkowej.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że podobna sytuacja wystąpiła w przypadku leku Imbruvica (ibrutynib), gdzie Agencja oceniała wniosek dotyczący zastosowania tego leku w populacji dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (*AOTMiT 073/2022*). Terapia ibrutynibem była porównywana z wenetoklaksem skojarzonym z rytuksymabem i w analizie wpływu na budżet podobnie, przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Z treści AWA dla tego leku wniosku wynika, że Analitycy Agencji nie mieli zastrzeżeń do takiego podejścia, a jest przecież sytuacja analogiczna jak w przypadku omawianego wniosku dla akalabrutynibu.

Należy zatem uznać, że przyjęcie w analizie wpływu na budżet 2-letniego horyzontu czasowego jest zasadne.

Oдноśnie uwagi:

Analizy, o których mowa w § 1, zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AKL opisano analizę MAIC AstraZeneca 2020. Agencja prosi o wskazanie imion i nazwisk autorów powyższej pracy oraz o jej przekazanie celem weryfikacji.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Poniżej podano nazwiska ekspertów, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym:

- [REDACTED]
- [REDACTED]