

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

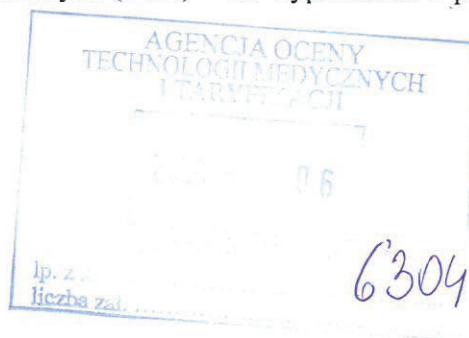
Formularz zgłaszania uwag do analiz weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.39.2024
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence, Acalabrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 60, szt. kod GTIN: 05000456071116 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analiz weryfikacyjnej



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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

BARTOSZ KOBUSZEWSKI

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/mężonka osoby składającej deklarację:

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
 - 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
 - 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;

- ┌ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
- ┌ 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
- ┌ 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1-3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

.....
BARTOŚZ KOBUSZEWSKI: stosunek
pracy z firmą ABIRARECA
Pharma Poland
sp. z o.o.
.....

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

WARSZAWA 6 IX 2024

(data i miejscowość złożenia deklaracji)



(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Strony: 18, 20, 56, 65, 69, 74, 87, 88</p>	<p>Ogólna uwaga Agencji odnośnie komparatorów: „Komparator obinutuzumab + chlorambucyl w opinii Agencji również powinien być traktowany jako komparator główny. Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla interwencji, w szczególności: fludarabina+ cyklofosfamid+ rytuksymab; bendamustyna+ rytuksymab; chlorambucyl+ rytuksymab”</p> <p>Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko odnośnie zakresu komparatorów, właściwych dla leku Calquence w przedmiotowym wskazaniu. W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) dokładnie przedyskutowano i przedstawiono obszerną argumentację dotyczącą wyboru komparatorów. <u>Dodatkowo, w ramach odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.</u> przedstawiono rozszerzone uzasadnienie doboru komparatorów, co jednak nie zostało wzięte pod uwagę w ramach niniejszej AWA przez Analityków Agencji.</p> <p>W ramach APD szczegółowo opisano aktualne wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane po dacie rejestracji ocenianej interwencji (z lat 2020-2024), podczas gdy w AWA przytoczono treść jedynie trzech z dziewięciu opisanych dokumentów. Takie wybiórcze przedstawienie treści wytycznych klinicznych, bez zwrócenia uwagi na stopień rekomendacji/terapię preferowane, nie pozwala na pełne zobrazowanie obecnej praktyki klinicznej, gdyż terapie wskazywane przez AOTMiT jako komparatory dla AKA, tj. FCR, BR i CR były powszechnie rekomendowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u wcześniej nieleczonych pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 bez istotnych schorzeń współistniejących przez wytyczne opublikowane przed 2022 r., podczas gdy najnowsze odnalezione polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendacje kliniczne wskazują FCR (NCCN 3.2024, BSH 2022) oraz BR (NCCN 3.2024, PTHiT-PALG-CLL 2023) jako jedno z możliwych opcji leczenia części z tej grupy chorych, z zaznaczeniem, że nie jest to leczenie preferowane. Ponadto, pominięto istotny fakt, że część z opisanych w APD wytycznych (a nieujętych w AWA) w ogóle nie wymienia schematów FCR (DGHO 2023) i BR (DGHO 2023, BSH 2022) jako opcji leczenia CLL. Dodatkowo (uwzględnione w AWA, jednak bez szerszego kontekstu/komentarza) polskie zalecenia PTHiT-PALG-CLL 2023 wskazują, że zastosowanie klasycznej chemioimmunoterapii (w tym schematu FCR) jest dopuszczalne u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, ze zmutowanymi genami IGVH, bez istotnych współistniejących schorzeń, jednak zaznaczono,</p>

że również u tych chorych **w pierwszej kolejności należy rozważyć nowoczesne (i refundowane w polskich warunkach) leczenie**, czyli zastosowanie inhibitorów białka antyapoptotycznego Bcl-2 lub kinazy Brutona, tj. wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks + ibrutynib, a alternatywnie ibrutynib lub akalabrutynib. Co istotne, przytoczone wytyczne nie odnoszą się w ogóle do schematu CR. Również najnowsze wytyczne ESMO⁴ wskazują, że mimo iż w określonych sytuacjach klinicznych chemioimmunoterapia może stanowić opcję leczenia, to jedynie w przypadkach, gdy terapie celowane stanowiące terapię z wyboru są nierefundowane.

Z uwagi na powyższe w analizach HTA przyjęto, że w sytuacji objęcia refundacją akalabrutynibu we wnioskowanej populacji, terapia ta będzie zastępować nowe terapie, tj. BTKi lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem, gdyż to właśnie **te terapie są obecnie preferowane według wytycznych klinicznych**, z uwagi na udowodnioną wyższość względem klasycznych chemioimmunoterapii. W związku z tym:

- szacuje się, że udział tej chemioimmunoterapii w leczeniu populacji docelowej, jak również podobnych starszych terapii będzie dalej systematycznie malał (obecnie udział terapii obinutuzumab + chlorambucyl w warunkach polskich już nie przekracza 4%). Z tego względu skojarzenie obinutuzumab + chlorambucyl, chociaż uwzględniane wśród komparatorów jako terapia finansowana dla pacjentów polskich nie stanowi głównego komparatora (w rozumieniu technologii opcjonalnej zastępowanej przez wnioskowaną interwencję), a komparator **dodatkowy/techniczny** tj. terapię stosowaną w ramieniu komparatora w badaniu dotyczącym akalabrutynibu i **umożliwiający utworzenie sieci porównania pośredniego**. Niemniej jednak, wyniki porównania z tym komparatorem zostały przedstawione, w ramach opisu głównego badania oceniającego akalabrutynib.
- Podobnie, w przypadku schematów FCR oraz BR, obserwuje się stałe zmniejszenie ich udziału na rzecz bardziej nowoczesnych, już refundowanych terapii – dodatkowo, ich zastosowanie uwarunkowane jest spełnieniem przez pacjenta specyficznych kryteriów, co sprawia że z pewnością nie stanowią one komparatora w zakresie całej populacji wnioskowanej obecnie do leczenia akalabrutynibem, a rozważania Analityków Agencji odnoszą się jedynie do możliwości ich zastosowania w wąskim, specyficznym zakresie (np. FCR można zastosować jedynie u tzw. pacjentów „fit”, natomiast BR u pacjentów nie mogących otrzymać fludarabiny, dodatkowo z rekomendacją do stosowania u

⁴ ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia, Eichhorst, B. et al., Annals of Oncology, Volume 35, Issue 9, 762 – 768 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)00747-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)00747-6/fulltext)

- chorych z aktywnymi zakażeniami, co z kolei jest przeciwwskazaniem do zastosowania akalabrutynibu).
- Schemat leczenia CR wymieniono jako terapię zalecaną w pierwszej linii leczenia CLL u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53, z chorobami współistniejącymi, jedynie w jednym dokumencie wśród odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2020). W pozostałych rekomendacjach jako możliwą opcję terapeutyczną wskazywano inne schematy chemioimmunoterapii. W związku z tym, również należy zakładać, że schemat ten **nie jest obecnie powszechnie stosowany**, a jego udział będzie dalej istotnie malał na rzecz nowocześniejszych schematów, które zostały już objęte refundacją.

W świetle powyższych argumentów, w ramach analizy przeprowadzono ocenę porównawczą wobec 3 komparatorów które można uznać za **powszechnie rekomendowane w wytycznych klinicznych** (wskazywane jako preferowane, ze względu na wysoką skuteczność wykazaną w oparciu o dowody naukowe wysokiej jakości) oraz stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej (udostępnione polskim pacjentom w ramach programu lekowego): WEN+OBI, WEN+IBR oraz ZAN.

Warto również podkreślić, że Agencja nie uzyskała opinii ekspertów, które podważyłyby przyjęte w analizach podejście do doboru komparatorów, wskazując przy tym (rozd. 3.6 AWA), że „*brak opinii ze strony ankietowanych przez Agencję ekspertów uniemożliwia weryfikację zasadności doboru komparatorów pod kątem aktualnej praktyki klinicznej*”. Z kolei w nieprzytoczonej w AWA odpowiedzi Wnioskodawcy na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. zebrano opinie uprzednio ankietowanych przez AOTMiT na potrzeby Analiz Weryfikacyjnych Agencji dla terapii wybranych jako komparatory, tj. AWA nr OT.423.1.16.2023 (WEN+OBI), AWA nr OT.423.1.13.2023 (WEN+IBR) oraz AWA nr OT.423.1.15.2023. W opiniach tych eksperci zgodnie wskazywali, że w przypadku objęcia tych terapii refundacją zastąpią one stosowane schematy leczenia stanowiące ówczesnie standard terapeutyczny:

- prof. dr hab. Dariusz Wołowicz wskazał, że „*terapia IBR+WEN zastąpi głównie immunochemioterapię, która obecnie jest stosowana w populacji pacjentów bez genetyczno-molekularnych czynników ryzyka i w dobrym stanie ogólnym*”, równocześnie szacując istotne ograniczenie udziałów schematów FCR i BR w przypadku objęcia refundacją schematu WEN+IBR (AWA nr OT.423.1.13.2023 str. 22);
- prof. dr hab. Lidia Gil oraz prof. dr hab. Tomasz Sacha wskazali, że WEN+OBI będzie stosowany u kolejno 90% i ok. 67% u pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Programie lekowym, w ramach pierwszej linii: bez delecji 17p/ mutacji w genie TP53, dodatkowo prof. dr hab. Tomasz Sacha wskazał,

	<p>że po objęciu refundacją WEN+OBI dłużej nie będą stosowane schematy BR oraz FCR, która w jego opinii jest technologią o <i>pośredniej skuteczności, obciążona znacznymi działaniami niepożądanymi</i>, natomiast zdaniem prof. dr hab. Lidii Gil „zastosowanie chemioimmunoterapii FCR w porównaniu do obecnych propozycji jest mniej skuteczne, wiąże się z koniecznością hospitalizacji i ryzykiem powikłań, głównie infekcyjnych” (AWA nr OT.423.1.16.2023 str. 19, 23-25);</p> <ul style="list-style-type: none">- prof. dr hab. Lidia Gil oraz prof. dr hab. Jan Walewski wskazali, że ZAN po objęciu refundacją będzie stosowany u 30-60% pacjentów (AWA nr OT.423.1.15.2023 str. 18);- jedynie prof. dr hab. Tomasz Sacha wskazał, że chlorambucyl+rytuksymab jest stosowany u 10% pacjentów (5% pacjentów po objęciu refundacją WEN+OBI), odpowiadając na bezpośrednie pytanie AOTMiT dotyczące jego rozpowszechnienia, natomiast żaden z pozostałych ekspertów nie wskazał tej terapii jako aktualnie stosowanej w ocenianej populacji. <p>Przytoczone powyżej opinie polskich ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT dodatkowo potwierdzają, że stosowanie schematów leczenia wymienionych przez AOTMiT – FCR, BR, CR – po objęciu refundacją WEN+OBI i ZAN (od 1.01.2024 r.) oraz WEN+IBR (od 1.04.2024 r.) nie stanowi powszechnego standardu klinicznego w Polsce, przez co nie jest sposobem postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (Wytyczne AOTMiT 2016, str. 10), nie stanowiąc tym samym właściwego komparatora dla akalabrutynibu. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence® będzie on zastępował terapię (WEN+OBI, WEN+IBR, ZAN), które są standardem terapeutycznym i już obecnie zastępują niegdyś rekomendowane schematy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (FCR, BR, CR).</p> <p>Należy także nadmienić, iż Agencja posiadając dostęp do baz danych NFZ, na potwierdzenie stawianej tezy nie zweryfikowała czy w rzeczywistości klasyczna immunochemioterapia jest wciąż stosowana, co stanowi dodatkową przesłankę potwierdzającą słuszność przeprowadzonego doboru komparatorów.</p>
Strony 64-66	<p>Przedstawiona wyżej argumentacja determinuje również zakres komparatorów w analizie ekonomicznej dla leku Calquence. Stąd uwagi Agencji dotyczące możliwości porównania się z np. ze schematem FCR (str. 65 AWA), mimo, że technicznie poprawne, to jednak nie zmieniają faktu, że założenia opracowanych analiz HTA wykluczają schemat FCR jako właściwy komparator. Dlatego uwzględnienie badania FLAIR nie znajduje uzasadnienia. W tej sytuacji, nie jest jasne, dlaczego Analitycy Agencji kwestionują zasadność przyjętej techniki analitycznej. Dla zakresu właściwych komparatorów, w przeprowadzonym porównaniu pośrednim NMA</p>

w porównaniu terapii akalabrutynibem z leczeniem skojarzonym wenetoklaksem z ibrutynibem nie wykazano istotnych statystycznie różnic między schematami w przypadku pierwszorzędownego punktu końcowego tj. czasu wolnego od progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS). Wyniki dla porównania w populacji ogólnej przedstawiono w kolejnej tabeli.

Komparator	HR (95% CI)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7miesiący, ocena niezależnej komisji	0,93 (0,48; 1,78)
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena badaczy	0,77 (0,37; 1,62)
Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesiący	0,89 (0,49; 1,59)
Przeżycie całkowite (OS)	
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący	0,57 (0,19; 1,77)
Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesiący	1,03 (0,40; 2,62)

Włączone do analizy klinicznej analizy MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparison*) wskazują również na brak różnic między wnioskowaną interwencją a wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem i monoterapią zanubrutynibem. Najważniejsze wyniki przedstawiono poniżej.

Punkt końcowy	Wariant analizy	HR (95% CI)
AKA vs WEN+OBI		
PFS	Okres obserwacji: mediana 28 miesiący (ELEVATE-TN) vs 29 miesiący (CLL14) (Davids 2021), ESS = 51 vs N = 216	1,24 (0,57; 2,70), p = 0,59
PFS	Okres obserwacji: mediana 47 miesiący (ELEVATE-TN) vs 40 miesiący (CLL14) (Davids 2021a), ESS = 51 vs N = 216	0,96 (0,56; 1,65), p = 0,883
OS	Okres obserwacji: mediana 47 miesiący (ELEVATE-TN) vs 40 miesiący (CLL14) (Davids 2021a), ESS = 51 vs N = 216	0,99 (0,51; 1,91), p = 0,974
AKA vs ZAN		
PFS	24 miesięczne PFS: 92% (85%; 96%) vs 88% (82%; 92%), (Kittai 2023)	0,76 (0,40; 1,45)

36 miesięczne PFS:86% (78%; 0,91 (0,53; 1,56) 91%) vs 84% (79%; 88%),
(Alan 2023)

Analitycy Agencji wskazują, że „analiza w horyzoncie rocznym nie przedstawia wszystkich różnic w konsekwencjach zdrowotnych i kosztach zastosowanej terapii dla analizowanego problemu decyzyjnego”. W obliczeniach wykonanych w ramach analizy minimalizacji-kosztów uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych występujących u przynajmniej 5% pacjentów w badaniu *ELEVATE-TN*, dla których przypisano częstości występowania w oparciu o wyniki badań właściwych dla poszczególnych schematów leczenia. Jako że raportowane częstości zdarzeń niepożądanych dotyczą bezpośrednio porównywanych terapii, obliczenia w analizie ekonomicznej uwzględniają w sposób bezpośredni różnice w bezpieczeństwie między wnioskowaną interwencją a komparatorami. Ponadto należy podkreślić, że skoro pewne aspekty dotyczące bezpieczeństwa przemawiają na korzyść akalabrutynibu, ograniczenie się do minimalizacji kosztów jest podejściem konserwatywnym.

Warto przypomnieć, że w Analizie Weryfikacyjnej Agencji dla leku Brukinsa (AWA nr OT.423.1.15.2023) wskazano **na brak zasadności przeprowadzania CUA na podstawie nieistotnych statystycznie wyników porównania pośredniego ZAN i AKA przeprowadzonego dla punktów końcowych PFS i OS**, mimo istotnych statystycznie wyników dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa (odpowiedź na pismo AOTMiT firmy BeiGene Polska sp. z o.o. z 12 czerwca 2023 roku, pkt IV ppkt 6) – w opinii AOTMiT w tej sytuacji prawidłową techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. CMA przeprowadzono również na potrzeby wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Calquence® w 2. linii leczenia PBL – w AWA nr OT.423.1.37.2023 wskazano, że „podejście wnioskodawcy można (...) uznać za konserwatywne (niedające nieuprawnionej przewagi ocenianej interwencji) i dopuszczalne uproszczenie” (str. 40). **Kierując się dotychczasowym podejściem metodologicznym AOTMiT, w niniejszej analizie ekonomicznej AKA porównano z wybranymi komparatorami z wykorzystaniem CMA.**

Analizę minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Calquence® we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono w rocznym horyzoncie, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oszacowano wydatki w horyzoncie dwuletnim. Przyjęcie rocznego horyzontu pozwala na oszacowanie cyklicznych, powtarzalnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów. Dwuletni horyzont w analizie wrażliwości odpowiada okresowi obowiązywania decyzji refundacyjnej. W podobnym procesie refundacyjnym dotyczącym rozszerzenia wskazań dla akalabrutynibu w leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL w analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont dwuletni (porównanie z ibrutynibem oraz wenetoklaksem w

	<p>skojarzeniu z rytuksymabem) i takie podejście zostało ocenione przez Analityków AOTMiT jako właściwe (AWA nr OT.423.1.37.2023). Z kolei w AWA nr 4231.45.2021 analitycy Agencji przedstawili porównanie kosztów terapii AKA oraz WEN+OBI, stanowiące <i>de facto</i> uproszczoną analizę minimalizacji kosztów, również w rocznym horyzoncie czasowym. Analogiczne założenie zostało również przyjęte w CMA dla niraparybu w monoterapii, w porównaniu z olaparybem w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych chorych na raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. W powyższym wskazaniu leczenie niraparybem może być stosowane przez maksymalnie 3 lata, natomiast terapia olaparybem nie może przekraczać dwóch lat. W wykonanej analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont roczny i został on uznany przez Analityków AOTMiT za prawidłowy (OT.4231.23.2021).</p> <p>Podsumowując, Wnioskodawca stoi na stanowisku, że uwzględniony we wszystkich analizach zakres komparatorów jest wystarczający i odzwierciedla aktualną i tym bardziej przyszłą praktykę kliniczną w Polsce. Sugerowane przez Agencję odnoszenie się do już historycznych komparatorów z pewnością nie poprawiłoby użyteczności przedłożonych analiz w kontekście podjęcia decyzji o zasadności finansowania akalabrutynibu ze środków publicznych w proponowanym wskazaniu, rozszerzonym do pierwszej linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mutTP53).</p>
--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2) Uwagi do analiz wnioskodawcy

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

--	--

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

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkowało nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

- Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
 - 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
 - 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
 - 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
 - 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
 - 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.

