

AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZYNYCH
I TARYFIKACJI

2017 -12- 15

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł. 9884

liczba zał.

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.1.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (venetoclaxum) w ramach programu „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

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 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:

PRZEMYSŁAW KUŁACH.....

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

.....

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 upubliczonym 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 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 pozostają we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.

JESTEM PRACOWNIKIEM WNIOSKODAWCY – ABBVIE POLSKA SP Z O.O.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 15/12/17

Okutiel

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi				
Rozdział 3.4.1, Strona 14, Tabela 5 (Wyjaśnienie)	<p>Po złożeniu wniosku refundacyjnego odnośnie produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), ESMO opublikowało aktualizację wytycznych. We wspomnianych wytycznych uwzględniono wenetoklaks i wydano zalecenia odnośnie terapii tym lekiem. Wenetoklaks zalecany jest do leczenia pacjentów po niepowodzeniu terapii BCRI oraz leczenia pacjentów, u których nieodpowiednie jest leczenie BCRI. Dodatkowo wytyczne wskazują wenetoklaks jako opcję preferowaną w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu leczenia BCRI. Szczegóły rekomendacji przedstawiono poniżej.</p> <p>Miejsce wenetoklaksu w zaktualizowanych wytycznych ESMO z 2017 roku</p> <table border="1" data-bbox="475 869 1361 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 869 582 913">Wytyczne</th> <th data-bbox="582 869 1361 913">Zalecenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 913 582 1070"> ESMO (2015-2017) [1-3] </td> <td data-bbox="582 913 1361 1070"> Wytyczne zalecają stosowanie wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclyxto) w następujących grupach pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z del17p i/lub mTP53, po niepowodzeniu BCRI. Pacjenci, u których leczenie BCRI nie jest odpowiednie mogą być leczeni wenetoklaksem, zarówno w I- jak i kolejnych liniach leczenia • Pacjenci bez del17p/mTP53 po niepowodzeniu zarówno immunochemioterapii i BCRI </td> </tr> </tbody> </table>	Wytyczne	Zalecenia	ESMO (2015-2017) [1-3]	Wytyczne zalecają stosowanie wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclyxto) w następujących grupach pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z del17p i/lub mTP53, po niepowodzeniu BCRI. Pacjenci, u których leczenie BCRI nie jest odpowiednie mogą być leczeni wenetoklaksem, zarówno w I- jak i kolejnych liniach leczenia • Pacjenci bez del17p/mTP53 po niepowodzeniu zarówno immunochemioterapii i BCRI
Wytyczne	Zalecenia				
ESMO (2015-2017) [1-3]	Wytyczne zalecają stosowanie wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclyxto) w następujących grupach pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z del17p i/lub mTP53, po niepowodzeniu BCRI. Pacjenci, u których leczenie BCRI nie jest odpowiednie mogą być leczeni wenetoklaksem, zarówno w I- jak i kolejnych liniach leczenia • Pacjenci bez del17p/mTP53 po niepowodzeniu zarówno immunochemioterapii i BCRI 				
Rozdz. 4.1.3.2, Strona 21, Akapit Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowan e przez analityków AOTMiT	<p>Odnosząc się do kwestii braku badań RCT dla produktu leczniczego Venclyxto w populacji docelowej należy przede wszystkim zwrócić uwagę na fakt, iż wspomniany produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu na terenie UE na podstawie decyzji wydanej przez EMA, mającej charakter tzw. warunkowej rejestracji (<i>conditional approval</i>) w oparciu o wyniki badania M14-032, co oznacza że dane kliniczne dla ocenianego leku choć jeszcze niekompletne, w ocenie EMA wskazują na istotną korzyść terapeutyczną przewyższającą potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania leku. Czego uzasadnieniem jest szczególnie złe rokowanie pacjentów w populacji po niepowodzeniu terapii BCRI. Dodatkowo należy podkreślić fakt, że o warunkową rejestrację mogą ubiegać się tylko te leki, które są odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów (<i>clinical unmet need</i>), a więc przeznaczone są do stosowania w chorobie lub schorzeniu, dla którego nie istnieje żadna skuteczna opcja terapeutyczna i z tego względu istotnym jest aby pacjenci możliwie jak najszybciej uzyskali dostęp do skutecznej terapii. EMA przyznając produktowi leczniczemu Venclyxto pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w trybie warunkowej rejestracji potwierdziła, iż z punktu widzenia zdrowotności społeczeństwa terapia stanowi istotną opcję terapeutyczną, spełniającą ww. kryteria. [4]</p> <p>Dodatkowo produkt leczniczy Venclyxto posiada status leku sierociego (<i>orphan designation</i>), wydany przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP) EMA dnia 7 listopada 2012 r. i podtrzymany po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w dniu 21 grudnia 2016 r. Status ten oznacza, iż produkt leczniczy Venclyxto przeznaczony jest do leczenia choroby rzadkiej jaką jest przewlekła białaczka limfocytowa i której częstość występowania</p>				

wynosi mniej niż 5 przypadków na 10 tys. mieszkańców, co odpowiada około 250 tys. pacjentom na terenie UE. [5, 6] Również oszacowania zawarte w analizie wpływu na budżet stanowiącej część wniosku o refundację produktu leczniczego Venclyxto wskazują, że chorobowość populacji docelowej nie przekroczy 100 pacjentów w poszczególnych latach terapii Venclyxto. Jednocześnie biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów z analizowanym schorzeniem należy zaznaczyć fakt, że przeprowadzenie badań RCT jest szczególnie utrudnione lub całkowicie niemożliwe.

Pomimo, iż za złoty standard w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych opcji terapeutycznych przyjmuje się badania RCT, to w uzasadnionych przypadkach uprawnione jest wnioskowanie w oparciu o dowody naukowe z niższego poziomu wiarygodności, np. na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych. Jako uzasadnienie takiego stanu rzeczy można wskazać m.in. następujące aspekty: 1) naturalna historia choroby została dobrze poznana i opisana, 2) brak jest spontanicznych wyzdowień, 3) terapia charakteryzuje się brakiem efektu placebo, 4) zastosowanie placebo byłoby nieetyczne, 5) lek ma istotne znaczenie z punktu widzenia jednostki chorobowej a jego zastosowanie cechuje się istotną korzyścią przewyższającą ewentualne ryzyko wynikające z braku bardziej wiarygodnych danych; 6) lek przeznaczony jest do stosowania w chorobie rzadkiej. [7, 8]

Warto zaznaczyć, że rejestracja produktów leczniczych na podstawie badań jednoramiennych jest stosunkowo częstą praktyką stosowaną przez agencje regulatorowe, takie jak EMA czy FDA, zwłaszcza w przypadku chorób nowotworowych czy chorób rzadkich. Jak wynika z danych literaturowych w latach 2004–2010 FDA zatwierdziła wprowadzenie do obrotu 15 leków sierocych dedykowanych leczeniu chorób nowotworowych na podstawie 23 badań, **z czego 70% stanowiły badania bez randomizacji.** [9] Analogiczne dane dla EMA wskazują, iż w latach 2000–2013 zarejestrowano łącznie 104 leki sieroce, **z czego 36% na podstawie badań nierandomizowanych.** [10] Należy wziąć pod uwagę, iż odsetek ten wyłącznie dla leków przeciwnowotworowych może być większy ze względu na trudności w prawidłowym i etycznym projektowaniu badań randomizowanych w tych jednostkach chorobowych. Przykładowo, odsetek zarejestrowanych przez EMA leków hematologicznych w latach 2006–2017 na podstawie badań jednoramiennych wynosił aż 72%. [11]

EMA w raporcie z rejestracji leku Venclyxto wskazała wprawdzie, że producent leku Venclyxto nie przedstawił żadnych badań RCT opisujących efektywność kliniczną leku, tym nie mniej w ramach przedłożonego badania oceniano ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), która stanowi odzwierciedlenie poprawy objawów choroby, w tym parametrów hematologicznych i jest uważana za informacyjną miarę efektu terapii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, możliwą do oceny także w ramach badań jednoramiennych. [12] Warto również wskazać, że pierwszorzędnym punktem końcowym

	<p>w badaniu, które dedykowano populacji post-BCRi była ocena ORR w opinii niezależnej komisji – co stanowi dodatkowy element potwierdzający wiarygodność zebranych danych. W związku z czym dane opisujące skuteczność kliniczną produktu leczniczego Venclyxto można uznać za wystarczające do potwierdzenia skuteczności klinicznej leku, pomimo braku badań porównawczych w tym także RCT.</p> <p>Skuteczność wenetoklaksu w populacji post-BCRi mierzona odsetkiem pacjentów z odpowiedzią ogólną na leczenie (ORR) w ocenie komisji wynosiła 67% (w grupie post-IBR 70% i post-IDE 62%), i była niezależna od obecności del17p i/lub mTP53.</p> <p>Jednocześnie w okresie leczenia, którego mediana wynosiła od 9 do 13 mies. (w zależności od rodzaju wcześniej stosowanego BCRi) nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego, a szacowane 12-mies. przeżycie całkowite wynosiło 90%. Podobnie w okresie leczenia, którego mediana wynosiła 11,7 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta, a szacowane 12-mies. przeżycie wolne od progresji wynosiło 72%. Oznacza to, że zebrane dane do wenetoklaksu są istotne klinicznie zwłaszcza w kontekście danych literaturowych opisujących niekorzystne rokowanie pacjentów po przerwaniu terapii BCRi – np. 1) Jain 2015 – mediana OS dla pacjentów post-BCRi wynosiła 3,1 mies. [13]; 2) Maddocks 2015 grupie pacjentów przerywających terapię z powodów innych niż progresja wynosiła 8 dni u pacjentów z infekcją i 238 dni u pozostałych chorych (AE/inne przyczyny), natomiast mediana przeżycia w grupie przerywającej leczenie z powodu progresji wynosiła 3,5 mies. w przypadku transformacji Richtera oraz 17,6 mies. z powodu innego rodzaju progresji. [14]</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, Strona 21, Akapit Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT, ostatnie zdanie</p>	<p>Odnosząc się do braku publikacji pełnotekstowej dla głównego badania klinicznego, tj. M14-032 należy zaznaczyć, iż po złożeniu wniosku refundacyjnego odnośnie produktu leczniczego Venclyxto, dnia 12 grudnia 2017 została ona opublikowana na łamach czasopisma The Lancet (Jones 2017). Z tego względu wyniki wspomnianej publikacji nie zostały uwzględnione w przedłożonych analizach. [15, 16]</p> <p>Jednocześnie wyniki opublikowane we wspomnianej pracy (Jones 2017) potwierdzają dane zawarte w przedłożonych wcześniej analizach i wskazują na skuteczność wenetoklaksu w docelowej populacji pacjentów. Mediana OS nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS wynosiła 24,7 mies. w populacji post-BCRi.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4, Str. 22, Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT, akapit 1</p>	<p>Porównanie wenetoklaksu z BSC zostało przeprowadzone metodą pośrednią i tak też zostało opisano. Nie jest zatem prawdą, jakoby Wnioskodawca w przedłożonej analizie klinicznej opisywał je jako porównanie bezpośrednie. Sama fraza „bezpośrednie” w przedłożonej analizie klinicznej pojawia się 2-krotnie. Pierwszy raz w kontekście opisu procesu weryfikacji wyekstrahowanych danych z publikacji źródłowych (AK, Rozdz. 2.5 Str. 19: „Weryfikacja ta przeprowadzona została przez analityków niezwiązanych <u>bezpośrednio</u> z pracami nad analizą [.]”. Drugi raz w kontekście</p>

	<p>opisu ograniczeń przedłożonej analizy klinicznej (AK Rozdz. 8, Str. 44, pkt 2): „Brak badań umożliwiających porównanie <u>bezpośrednie</u> ocenianej interwencji z komparatorami oraz wynikająca z tego faktu konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania.</p> <p>Jednocześnie warto podkreślić, że w całym dokumencie analizy klinicznej zestawienie jakościowe zebranych danych odnośnie skuteczności Venclyxto i BSC było opisywane jako porównanie pośrednie. Podejście takie jest zgodne z nomenklaturą przyjętą w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych z 2016 roku, które wyróżniają dwa główne rodzaje porównania pośredniego: 1) z dostosowaniem oraz 2) bez dostosowania, co oznacza że zaprezentowane w analizie klinicznej proste zestawienie wyników dla produktu leczniczego Venclyxto oraz BSC należy uznać za porównanie pośrednie bez dostosowania (jakościowe zestawienie danych – <i>naive indirect comparison</i>).</p>
<p>Rozdz. 4.1.4, Str. 22, Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT, akapit 2</p>	<p>Odnosząc się do kwestii braku danych odnośnie obecności mTP53 wśród pacjentów opisywanych w ramach danych dla BSC, należy zaznaczyć że w warunkach polskich oznaczenie to nie jest wykonywane rutynowo poza badaniami klinicznymi – stąd brak odpowiednich danych dla populacji otrzymującej BSC. Zazwyczaj obecności del17p towarzyszy mTP53, a z klinicznego punktu widzenia konsekwencje mTP53 są takie same jak del17p – nie powstaje prawidłowe białko p53 inicjujące proces naprawy DNA lub apoptozy gdy naprawa jest niemożliwa. Z tego powodu we wszystkich innych analizach odnoszono się do danych z innych krajów.</p> <p>Ze względu na wybiórcze raportowanie statusu ECOG w danych źródłowych opisujących pacjentów otrzymujących BSC niemożliwe byłoby wiarygodne oszacowanie mediany OS dla pacjentów z określonym statusem. Jednocześnie proponowany program lekowy nie określa w sposób szczegółowy wartości ECOG w kryteriach włączenia, co oznacza, że rozpoczęcie terapii uzależnione jest także od innych kryteriów. W związku z czym w przedłożonej analizie klinicznej odstąpiono od prezentacji danych opisujących status ECOG oraz analizy danych ze względu na jego wartość.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4, Str. 22, Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT, akapit 3</p>	<p>Należy zgodzić się ze stwierdzeniem zawartym analizie weryfikacyjnej, że aktualna praktyka kliniczna w Polsce odbiega od standardu obowiązującego w krajach Europy Zachodniej czy USA. Na podstawie dostępnych danych ustalono, że aktualna praktyka kliniczna w Polsce u pacjentów po nieskuteczności ibrutynibu obejmuje wyłącznie leczenie objawowe (brak leczenia przeciwnowotworowego), w związku z czym opieka dostarczana polskim pacjentom ma charakter najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej (BSC, <i>best supportive care</i>). Co zostało także uznane przez Agencję jako prawidłowy komparator. Poza granicami Polski, tj. w krajach EU czy w USA terapia standardowa istotnie różni się od tej jaką otrzymują polscy pacjenci, co wynika z różnic w</p>

	<p>dostępności do poszczególnych opcji terapeutycznych (w Polsce większość opcji nie jest możliwa do zastosowania ze względu na brak finansowania ze środków publicznych). Dla przykładu w badaniu Mato 2017 u pacjentów, którzy przerwali leczenie BCRi, w ramach kolejnej linii stosowano m.in. alternatywny BCRi, wenetoklaks oraz inne schematy z zakresu chemioimmunoterapii (CIT) np. ofatumumab, obinutuzumab, R-CHOP, schematy oparte na fludarabinie lub bednamustynie czy terapię immunomodulującą. Oznacza to, że uwzględnienie w analizie klinicznej danych literaturowych dla BSC prowadziłyby do sytuacji, w której uzyskane wyniki nie odpowiadałyby warunkom polskim oraz mogą wpływać bezpośrednio na lepszy stan pacjentów w warunkach zagranicznych niż na terenie Polski.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że grupa badana, otrzymująca wenetoklaks, pod względem charakterystyki klinicznej nie odbiega od warunków polskich (w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu wenetoklaksu ze środków publicznych), gdyż pacjenci oprócz wenetoklaksu stosowali tylko leczenie objawowe i wspomagające, które dostępne jest zarówno w USA, jak i w Polsce. Tym samym przeprowadzenie porównania pośredniego w oparciu o badanie M14-032 dla wenetoklaksu (interwencja) z BSC w oparciu o dane dotyczące pacjentów polskich (komparator) w najlepszym stopniu odzwierciedla warunki polskie.</p> <p>Warto zwrócić uwagę, że skuteczność preparatu Venclyxto uzyskana w badaniu M14-032 przeprowadzonego na populacji amerykańskiej można odnosić do populacji europejskiej, w tym polskiej, gdyż uzyskiwane efekty terapeutyczne lub farmakodynamiczne nie są uzależnione od czynników populacyjnych (ChPL Venclyxto nie przewiduje dostosowania dawki leku, np. do rasy pacjenta). Podejście takie jest zgodne z wielokrotnie wyrażanym stanowiskiem AOTMiT w analizach weryfikacyjnych, że niezasadnym jest wykluczanie z analizy klinicznej badań przeprowadzonych na innych populacjach (np. wśród pacjentów rasy azjatyckiej) chyba, że zostały opisane różnice w zakresie wrażliwości na dany lek. W tym przypadku różnice takie nie zostały opisane ani udokumentowane, a zatem wyniki uzyskane na populacji amerykańskiej można odnosić do populacji polskiej.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4, Str. 22, Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT, akapit 4</p>	<p>Odnosząc się do wskazanego przez analityków AOTMiT niejednorodnej nomenklatury stosowanej przy opisie poszczególnych analiz pośrednich z badania M14-032 należy podkreślić, że wynika to z dużej różnorodności w sposobie prezentowania wyników w poszczególnych publikacjach źródłowych.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4,</p>	<p>W przedłożonej analizie klinicznej zaprezentowano jedynie dane</p>

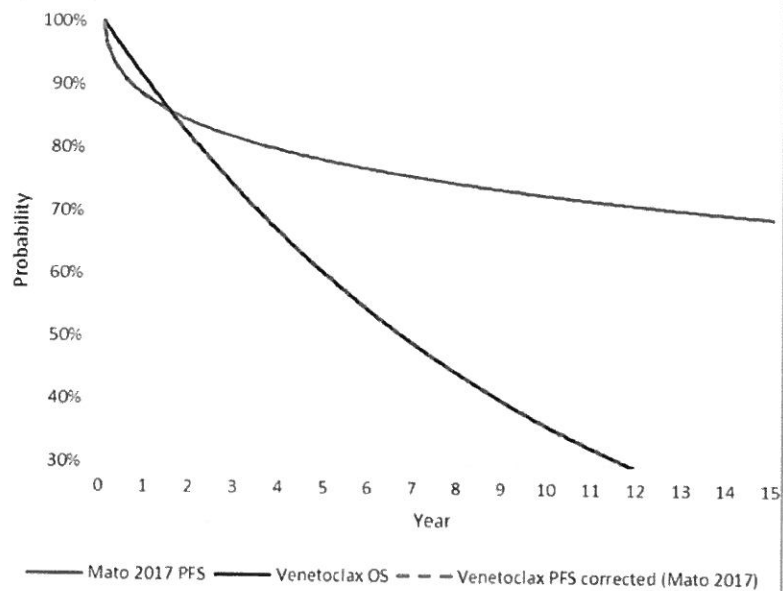
<p>Str. 22, Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowan e przez analityków AOTMiT, akapit 5</p>	<p>surowe dla populacji post-IBR z obecnością del17p i/lub mTP53, gdyż dane dla pacjentów post-IBR bez del17p i/lub mTP53 nie były dostępne. Jednocześnie należy zaznaczyć, że aktualnie obowiązujący program lekowy dla ibrutynibu skierowany jest wyłącznie do chorych z obecnością del17p i/lub mTP53, a zatem pacjenci z tego typu zaburzeniami będą stanowić większość kandydatów do terapii wenetoklaksem.</p>
<p>Rozdz. 8, str. 45</p>	<p>Ograniczenie populacji docelowej do pacjentów post-IBR zostało zrealizowane ze względu na sugestię Ministerstwa Zdrowia. W pierwszej wersji wniosku refundacyjnego populacja docelowa obejmowała pacjentów po nieskuteczności BCRi, a więc również po nieskuteczności idelalazybu. Na etapie uzgodnień projektu programu lekowego Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą do firmy AbbVie o zawężenie kryteriów włączenia do programu lekowego do pacjentów nieskutecznie leczonych ibrutynibem. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia firma AbbVie wyraziła zgodę na w/w zmianę w kryteriach włączenia i w ślad za tym dostosowała przedłożone analizy do nowego brzmienia projektu programu lekowego. Należy podkreślić, że uwzględniona w analizach HTA populacja docelowa jest zgodna ze oczekiwaniem Ministra Zdrowia i jest podstawa zlecenia.</p>
<p>Rozdz.5.3.2, str. 33</p>	<p>Ujemna cena jest możliwa w przypadku przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, którą przeprowadza się, gdy nie istnieją różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami. W przypadku analizowanej technologii (wenetoklaks) przeprowadzono analizę kosztów użyteczności z uwagi na występujące różnice w efektach zdrowotnych oparte na porównaniu naive comparison.</p>
<p>Rozdz. 5.4.1, str. 35, akapit 2</p>	<p>Pacjenci z ramienia VEN otrzymują aktywne leczenie. Zgodnie z metodyką analizy, pacjenci otrzymują leczenie do momentu wystąpienia progresji. Stąd 100% pacjentów na początku modelowania otrzymując leczenie znajduje się w stanie PFS. Z kolei pacjenci z ramienia BSC nie otrzymują aktywnego leczenia. Ponadto w danych PALG, służących do modelowania przeżycia w ramieniu BSC, część pacjentów zakończyła leczenie ibrutynibem progresją a część z powodu zdarzeń niepożądanych. Przyjęto zatem, że na początku modelowania w ramieniu BSC, z racji braku aktywnego leczenia i znacznego obciążenia, część pacjentów, która jeszcze nie uległa progresji, znajdzie się w tym stanie w pomijalnie krótkim czasie. W konsekwencji założono, że 100% chorych w ramieniu BSC rozpoczyna modelowanie od stanu po progresji.</p>
<p>Rozdz. 5.4.2, str. 35, akapit 2</p>	<p>Do wyznaczenia wartości użyteczności dla stanu PFS wykorzystano dane z badania M14-032, w którym dokonano pomiaru jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W ramach niniejszej analizy wyniki kwestionariusza przeliczono z zastosowaniem polskiego zestawu norm Golicki 2014. Następnie otrzymane wartości użyteczności uśredniono względem typu odpowiedzi na leczenie</p>

	<p>(brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź oraz całkowita odpowiedź). Wyznaczone wartości posłużyły do wyznaczenia średniej ważonej wartości użyteczności. Takie podejście podyktowane jest następującymi argumentami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wartości użyteczności wyznaczono na populacji najbardziej odpowiadającej populacji docelowej, • do otrzymania wartości użyteczności zastosowano polskie normy EQ-5D-5L, • podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT w zakresie wyboru najbardziej preferowanej metody pomiaru użyteczności (EQ-5D).
<p>Rozdz. 5.4.5, str. 36, akapit 2</p>	<p>W ramach AWA analitycy AOTM uznali, że bardziej prawdopodobne są wartości użyteczności dla stanu PFS przedstawione w publikacji Beusterien 2010 niż te które zostały wykorzystane w scenariuszu podstawowym analizy opłacalności (uzasadnienie przedstawione powyżej). Wartości użyteczności z badania Beusterien 2010 zostały wykorzystane w analizie głównej do określenia użyteczności stanu przeżycia po progresji (PPS) oraz dla stanu PFS w ramach analizy wrażliwości. Wartości użyteczności przedstawione w ww. publikacji zostały uzyskane metodą loterii stąd nie wykorzystano ich dla określenia użyteczności stanu PFS z uwagi na dostęp do wartości użyteczności uzyskanych metodą preferowaną w wytycznych AOTMiT – EQ-5D-5L (dane z badania M14-032). Jednocześnie wartości użyteczności przedstawione w badaniu M14-032 są bardziej wiarygodne ze względu na bezpośredni pomiar w ocenianej populacji (patrz uzasadnienie przedstawione powyżej). Wyniki analizy z wykorzystaniem danych z badania M14-032 dają bardziej wiarygodnie wyniki analizy podstawowej niż wyniki z wykorzystaniem tylko danych z badania Beusterien 2010, zaś wykorzystanie ich w analizie wrażliwości ma za zadanie określenie zakresu niepewności wyników.</p> <p>W publikacji Tolley 2013 wartości użyteczności dla stanu PFS wyznaczono jako średnią z użyteczności związanych z odpowiedzią na leczenie ważoną liczbą zagregowanych obserwacji ze względu na odpowiedź na leczenie. Liczbę obserwacji zaczerpnięto z badania M14-032. Wartości użyteczności zostały oszacowane metodą TTO, i z tego powodu, że posiadano dane bezpośrednio z badania M14-032 uzyskane z wykorzystaniem metody preferowanej przez wytyczne AOTM czyli EQ-5D-5L zostały one wykorzystane w analizie wrażliwości. Wyniki analizy z wykorzystaniem danych z badania M14-032 dają bardziej wiarygodnie wyniki analizy podstawowej niż wyniki z wykorzystaniem tylko danych z badania Tolley 2013, zaś wykorzystanie ich w analizie wrażliwości ma za zadanie określenie zakresu niepewności wyników.</p> <p>Kolejną kwestią podnoszoną przez analityków AOTM jest wykorzystanie w ramach obliczeń własnych w AWA dla scenariusza podstawowego danych dla parametru PFS z publikacji Mato 2017. Modelowanie stanu PFS dla wenetoklaksu na podstawie danych z badania Mato 2017, przy jednoczesnym modelowaniu krzywej OS</p>

dla wenetoklaksu na podstawie badania M14-032 jest nieuzasadnione metodycznie i jest błędne. Z związku z wykorzystaniem danych z publikacji Mato należy wskazać na następujące aspekty:

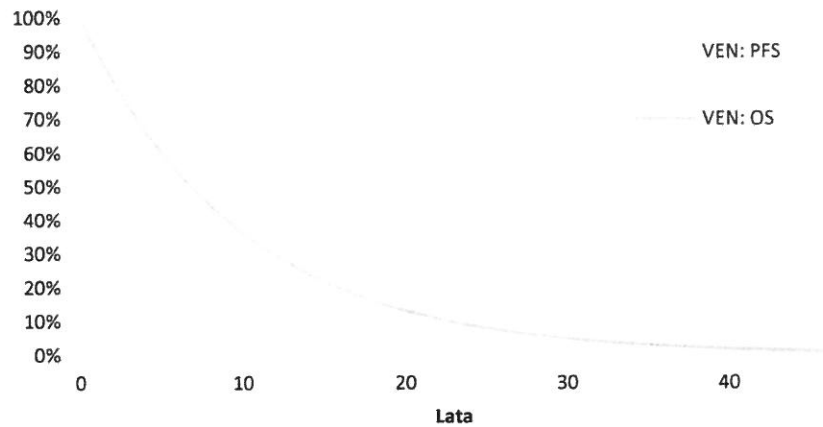
- W AWA przedstawiono obliczenia dla dwóch populacji: 1) po niepowodzeniu BCRi (populacja wnioskowana w analizach składanych w czerwcu 2017 przed refundacją ibrutynibu) oraz 2) po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 (populacja przedstawiona w aktualizacji analizy ekonomicznej złożonych w listopadzie 2017 po refundacji ibrutynibu).
Przedstawianie jako scenariusza podstawowego dla populacji po niepowodzeniu ibrutynibu z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53, scenariusza w którym wykorzystano dane z Mato 2017 jest niewłaściwe, ponieważ wyekstrahowane dane z badania Mato 2017 dotyczą pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu lub idelalizybu (**niezależnie od statusu delekcji 17p oraz mutacji**). Prowadzi to do niespójności wykorzystanych danych w przeprowadzonych obliczeniach.
- Definicje punktów końcowych wykorzystanych w analizie czyli OS i PFS wskazują, że krzywa PFS (uwzględniająca zdarzenie progresji i zgonu) w danym punkcie czasowym powinna znajdować się niżej niż krzywa OS (uwzględniająca zdarzenie zgonu). W celu uniknięcia w modelu (aplikacji obliczeniowej) niespójności w tym względzie, w ramach wszystkich scenariuszy przyjęto korektę krzywej PFS, która uniemożliwia uzyskanie nielogicznych sytuacji w których pacjent najpierw będzie miał zgon a dopiero później miał progresję co jest niemożliwe i prowadziłyby do ujemnego rozkładu kohorty dla niektórych stanów. Skorygowany w modelu za pomocą omówionej powyżej korekty PFS określono jako minimum z krzywych PFS i OS (rozdział 4.2 analizy ekonomicznej). W badaniu Mato 2017 dostępne są wyłącznie krzywe PFS gdyż nie przedstawiono tam danych dla OS. Ekstrapolowana krzywa PFS na podstawie Mato 2017 przewyższa krzywą OS z badania M14-032 wykorzystaną w ramach analizy podstawowej, co oznacza heterogenność pomiędzy populacjami uwzględnionymi w obu źródłach danych. Oznacza to konieczność wykorzystania danych z jednego źródła danych – w tej sytuacji są to dane z badania M14-032. Pomieszczenie tych danych z sobą jest błędem metodycznym.
- Pomimo tych ograniczeń, w analizie wrażliwości (scenariusz VEN_PFS_RWD) uwzględniono ekstrapolowaną krzywą PFS z Mato 2017 z zastosowaniem dodanej do modelu korekty. Wynik takiego modelowania, ze względu na powyżej opisane ograniczenia, nie jest jednak poprawny metodologicznie – służy on tylko do zbadania niepewności w ramach analizy wrażliwości. W efekcie korekta wykorzystana w aplikacji

obliczeniowej prowadzi do tego, że modelowany PFS szybko zrównuje się z krzywą OS, co z uwagi na strukturę modelu skutkuje tym, że pacjenci utrzymują się w stanie progresji aż do zgonu. Przekłada się to na nieprawidłowe naliczanie wartości QALY oraz kosztów terapii wenetoklaksem. Przykładowo poniżej zestawiono ekstrapolowaną oraz skorygowaną krzywą PFS z krzywą OS dla populacji po niepowodzeniu BCRI.



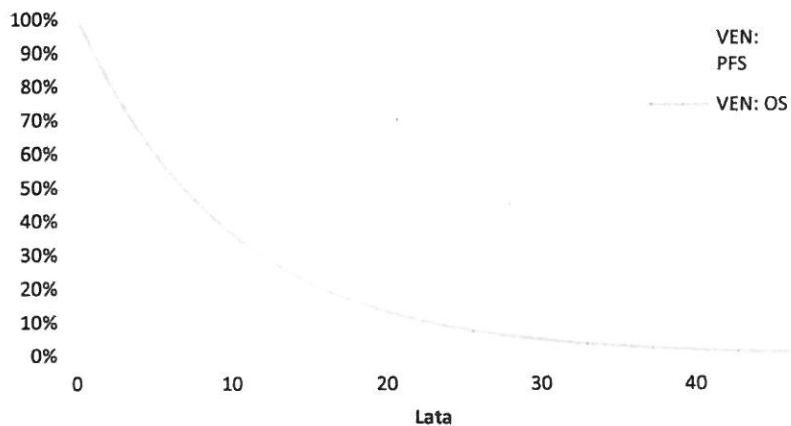
W ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej (złożonej w czerwcu 2017 roku), w analizie podstawowej modelowano efekty leczenia pacjentów wenetoklaksem (w zakresie PFS i OS) na podstawie danych z badania M14-032. Przy zastosowaniu tych danych otrzymano wyniki w postaci inkrementalnych QALY na poziomie 4,19 oraz odpowiedni dla tego scenariusza ICUR. Poniżej przedstawiono krzywe wykorzystane do oszacowania ww. wyników.

Wykres 1.
Krzywe PFS i OS dla wenetoklaksu zastosowane w analizie podstawowej – rozkład wykładniczy dopasowany do danych z badania M14-032



Ponadto w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej (złożonej w czerwcu 2017 roku) rozważono scenariusz analizy wrażliwości polegający na przetestowaniu danych dotyczących PFS wenetoklaksu na podstawie danych z publikacji Mato 2017. Dopasowany PFS do danych z Mato 2017 okazał się niespójny z modelowanym OS na podstawie M14-032. Poniżej na wykresie przedstawiono przebieg krzywych z uwzględnieniem danych z Mato 2017 dla PFS oraz danych z M14-032 dla OS.

Wykres 2.
 Krzywe PFS i OS dla wenetoklaksu zastosowane w analizie wrażliwości: OS rozkład wykładniczy dopasowany do danych z badania M14-032, PFS rozkład log-normalny dopasowany do danych z Mato 2017

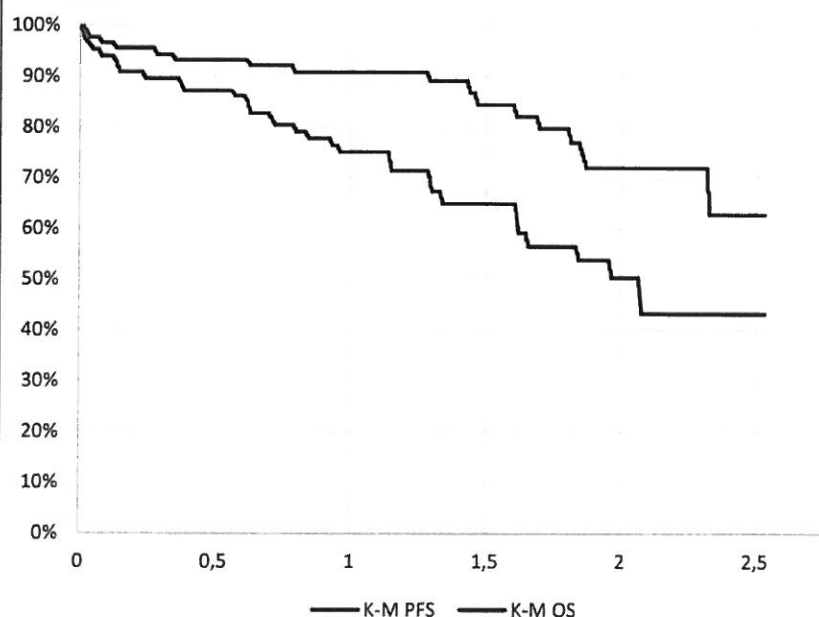


Powyższy wykres pokazuje błędność modelowania z zastawianiem danych z Mato 2017. Aby umożliwić otrzymanie wyników scenariusza z uwzględnieniem tych danych, w analizie ekonomicznej zastosowano korektę krzywej PFS tak, aby nie przekraczała ona krzywej OS. Przy zastosowaniu tych danych oraz omówionej

korekty otrzymano wyniki w postaci inkrementalnych QALY na poziomie 4,82 oraz odpowiedni dla scenariusza ICUR.

W ostatnich dniach pojawiły się doniesienia naukowe w postaci publikacji Jones 2017 prezentującej najnowsze wyniki badania M14-032 w odniesieniu do pacjentów po niepowodzeniu ibrutinibem. Dane te potwierdzają ekstrapolacje przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej w zakresie krzywych PFS i OS wenetoklaksu. Poniżej na wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z publikacji Jones 2017.

Wykres 3.
Krzywe PFS i OS wenetoklaksu zastosowane w analizie wrażliwości: OS rozkład wykładniczy dopasowany do danych z badania M14-032, PFS rozkład log-normalny dopasowany do danych z Mato 2017



Powyższe dane wskazują, iż metodyka przyjęta w analizie ekonomicznej w zakresie modelowania efektywności wenetoklaksu jest poprawna. Należy również zaznaczyć, iż korzystanie z danych z publikacji Mato 2017 (w zakresie krzywej PFS) przy jednoczesnym wykorzystaniu krzywej OS z badania M14-032 nie jest podejściem właściwym, wręcz nie jest uzasadnione metodycznie.

Mając na uwadze powyższe należy zaznaczyć, iż przedstawione przez analityków dodatkowe oszacowania cen progowych łączące

	<p>scenariusz uwzględniający PFS z badania Mato 2017 (rozkład log-normalny) oraz użyteczności z badania Beusterien 2010 lub z badania Tolley 2013 są obarczone ograniczeniami metodologicznymi danych z badania Mato 2017 i nie stanowią właściwej bazy do wnioskowania. Uwzględnione przez analityków scenariusze z wykorzystaniem użyteczności z badania Beusterien 2010 (scenariusz U_1 analizy ekon.) lub Tolley 2013 (scenariusz U_2 analizy ekon.) stanowią powielenie analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej, jednak wnioskowanie w oparciu o scenariusze U_1 oraz U_2 nie jest podejściem właściwym ze względu na wymienione powyżej błędy metodologiczne oraz ograniczenia tych danych.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1, str. 41, akapit 1</p>	<p>Do rejestru CLLEAR włączono 1406 pacjentów z PBL, zarówno leczonych, jak i tych, którzy nie otrzymali leczenia. Badani pacjenci w ramach terapii otrzymali BCRi, ICTH (immunochemioterapię), chemioterapię, przeszczep lub kortykosteroidy. 420 pacjentów otrzymało od 1 do 6 linii leczenia, przy czym 57 było leczonych BCRi. Spośród pacjentów przyjmujących BCRi 17 przerwało leczenie na skutek wystąpienia działań niepożądanych, progresji choroby, niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub zgonu.</p> <p>Mając na uwadze powyższe można przyjąć, iż wykorzystanie dane z rejestru CLLEAR jest podejściem właściwym i oddającym rzeczywistą sytuację pacjentów w praktyce klinicznej. Ponadto w analizie wrażliwości przetestowano inne wartości dla odsetka pacjentów z R/R CLL.</p>
<p>Bibliografia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C, ESMO Guidelines Committee. (2015) Wytyczne ESMO. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO</i> 26 Suppl 5:v78-84. 2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, ESMO. (2016) Wytyczne ESMO. ESMO eUpdate – chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations. Dostęp: http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations. 3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat P. (2017) Wytyczne ESMO. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. - eUpdate June 2017. Dostęp: http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations. 4. (2016) EMA. Venclyxto (venetoclax): Authorisation details. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004106/human_med_002045.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (13.12.2017). 5. (2013) EMA. Public summary of opinion on orphan designation 4-([2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-

yl)methyl}piperazin- 1-yl) -N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/01/WC500137780.pdf (14.12.2017).

6. (2016) EMA. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.
7. (2007) FDA. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (13.12.2017).
8. (2016) EMA. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500202774.pdf (13.12.2017).
9. Kesselheim AS. (2011) Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 305(22):2320.
10. Hofer MP, Hedman H, Mavris M, Koenig F, Vetter T, Posch M, Vamvakas S, Regnstrom J, Aarum S. (2017) Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013. *Drug Discov. Today*.
11. Moćko P, Tomassy J, Augustyńska J. Rejestracja leków onkologicznych w oparciu o wyniki badań jednoramiennych przez Europejską Agencję ds. Leków. *XV Międzynarodowa Konferencja Polskiego Towarzystwa Farmaekonomicznego*; 2017; Warszawa.
12. (2016) EMA. Venclyxto: EPAR - Public assessment report. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf (13.12.2017).
13. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, George B, James D, Kantarjian H, Burger J, O'Brien S. (2015) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood* 125(13):2062–2067.
14. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, Lozanski A, Davis M, Gordon A, Smith LL, Mantel R, Jones JA, Flynn JM, Jaglowski SM, Andritsos LA, i in. (2015) Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol.* 1(1):80–87.
15. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, Furman RR, Lamanna N, Barr PM, Zhou L, Chyla B, Salem AH, Verdugo M, Humerickhouse RA, Potluri J, i in. (2017) Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2

	<p>trial. <i>Lancet Oncol.</i></p> <p>16. Mauro FR, Foà R. (2017) Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib. <i>Lancet Oncol.</i></p>
--	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)