

Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencja Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Odpowiedź na pismo nr OT.4331.49.2020.KD.12

Szanowny Panie Prezesie

w odpowiedzi na pismo znak: OT.4331.49.2020.KD.12 w sprawie niezgodności analiz dla leku Venclyxto względem tzw. wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. z 2012 r. poz. 388) uprzejmie proszę o przyjęcie stanowiska Wnioskodawcy.

Uwaga 1: Dotyczy definicji populacji docelowej objętej proponowanym programem lekowym, tj. dorosłych z PBL uprzednio podanych co najmniej jednej terapii oraz zakresu refundacji bendamustyny (BEND).

Odpowiedź: Bendamustyna podlega finansowaniu ze środków publicznych zgodnie z Obwieszczeniem MZ wg wykazu C (C67), a jej wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie: „*II i następnej linii leczenia chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, **opornych** na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny*” [1]. Nie można zatem zgodzić się ze stwierdzeniem jakoby finansowanie BEND obejmowało „*wyłącznie pacjentów z potwierdzoną opornością na leczenie pierwszej linii*”. W rzeczywistości schemat złożony z bendamustyny i rytuksymabu stosowany może być u wszystkich pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszej linii terapii tj. oporność pierwotną czyli brak odpowiedzi na leczenie, jak również oporność wtórna czyli nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. [REDACTED]

Analogiczna była również dotychczasowa praktyka AOTMiT, wyrażana w trakcie oceny wcześniejszych wniosków refundacyjnych dot. terapii celowanych w PBL, gdzie bez żadnych zastrzeżeń schemat BEND + RTX był wskazywany jako komparator dla terapii celowanej u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL.

W szczególności nie można zgodzić się ze stwierdzeniem jakoby pacjenci, którzy przerwali terapię z powodu działań niepożądanych stanowili odrębną subpopulację chorych z PBL (inną niż chorzy z oporną/nawrotową PBL). Zaprzeszanie terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych może być związane z następującymi zdarzeniami (Rysunek 1):

1. zgon z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
2. brak odpowiedzi na leczenie, który może przyjąć postać choroby stabilnej (SD - *stable disease*), progresji choroby (PD – *progressive disease*) lub braku odpowiedzi (NR - *non-response*)
3. uzyskanie odpowiedzi na leczenie całkowitej (CR – *complete response*) lub częściowej (*partial response*).

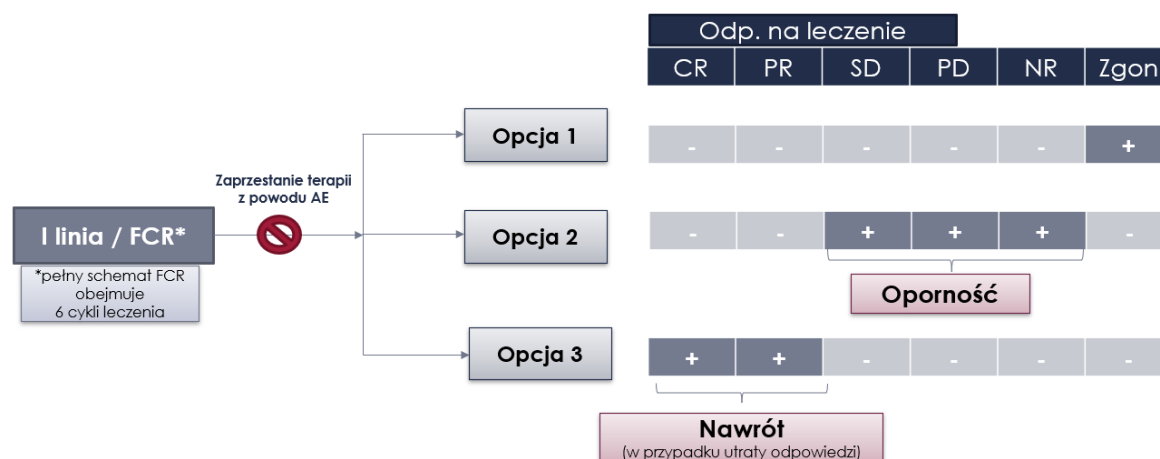
Zgodnie z wytycznymi iwCLL 2018 pacjenci z grupy 2 traktowani są jak chorzy z oporną PBL (*refractory disease is defined as treatment failure (stable disease, nonresponse, progressive disease. [..]) or as progression within 6 months from the last dose of therapy*) [3]. Z kolei chorzy z grupy 3 po utracie uzyskanej odpowiedzi traktowani są analogicznie jak pacjenci z nawrotową PBL. Mając na uwadze wytyczne iwCLL 2018 w sposób jednoznaczny należy stwierdzić, że chorzy, którzy przerywają terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych i wymagają dalszego leczenia to chorzy z oporną lub nawrotową PBL. Kwestia wystąpienia działań niepożądanych nie ma znaczenia dla dalszego postępowania terapeutycznego, gdyż głównym czynnikiem decydującym jest stan pacjenta i obecność wskazań do kontynuacji leczenia (stan oporności lub nawrotu). Oznacza to, że BEND w tej grupie chorych (tj. oporność/nawrót PBL) podlega finansowaniu ze środków publicznych, a oczekiwane przez agencję porównanie ze schematem FCR czy BSC nie znajduje uzasadnienia w świetle aktualnej wiedzy medycznej. Zwłaszcza, że zastosowanie schematu FCR w sytuacji, gdy wcześniej stanowił on przyczynę wystąpienia działań niepożądanych, które doprowadziły do zaprzestania leczenia byłoby z medycznego punktu widzenia nieuzasadnione. Z kolei stosowanie BSC w sytuacji dostępu do innej skutecznej opcji terapeutycznej byłoby nieetyczne.

Przerwanie terapii będące następstwem decyzji pacjenta to sytuacja niezmiernie rzadka w praktyce klinicznej, a wręcz można ją rozpatrywać jako kazuistykę, biorąc pod uwagę fakt, że nieleczona choroba w krótkim czasie prowadzi do zgonu. Trudno bowiem wskazać czym mógłby się kierować pacjent rezygnujący z terapii, która nie powoduje dla niego uciążliwych działań niepożądanych i pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy w sposób jednoznaczny stwierdzić, że populacja docelowa tj. chorzy z PBL poddani co najmniej jednej terapii (wymagający terapii) to inaczej chorzy z oporną/nawrotową PBL. Nie jest możliwe wyróżnienie innych „dodatkowych” subpopulacji (poza oporną/nawrotową PBL), które przebyły co najmniej jedną linię leczenia i mają wskazania do zastosowania kolejnej linii terapii. Potwierdzają to wytyczne iwCLL, opracowane przez międzynarodową grupę ekspertów klinicznych zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem PBL [1]. Dodatkowo BEND (w połączeniu z RTX) jest najczęściej stosowaną i finansowaną opcją terapeutyczną w populacji docelowej (subpopulacja bez del17p i/lub TP53), w tym także u chorych, którzy uprzednio przerwali terapię z powodu działań niepożądanych.

Rysunek 1.

Warianty odpowiedzi na leczenie u pacjentów przerywających terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych [3]





Uwaga 2: Dotyczy wyboru schematu BEND + RTX jako komparatora dla wnioskowanej interwencji, tj. VEN + RTX w populacji dorosłych z PBL poddanych uprzednio co najmniej jednej terapii (subpopulacja bez del17p i/lub mTP53).

Odpowiedź: Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w przypadku braku dostępności do terapii celowanych u pacjentów bez del17p/mTP53 z oporną/nawrotową PBL należy zastosować schemat BEND + RTX, dodatkowo u pacjentów z nawrotem wczesnym możliwe jest również zastosowanie schematu HDMP + RTX, a u pacjentów z nawrotem późnym możliwe jest powtórzenie schematu I linii leczenia (w warunkach polskich głównie FCR) [4–8]. W przypadku pacjentów z opornością/nawrotem wczesnym schemat BEND + RTX wskazywany jest jako opcja najskuteczniejsza w tej grupie chorych, a w przypadku pacjentów z nawrotem późnym jest ona opcją preferowaną z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa aniżeli schemat FCR. Można zatem stwierdzić, że schemat BEND + RTX jest opcją terapeutyczną znajdującą zastosowanie u wszystkich pacjentów z oporną/nawrotową PBL [redacted] podczas gdy schemat FCR można zastosować jedynie u nielicznych pacjentów z tej grupy chorych (Rysunek 2).

[redacted]
[redacted]
[redacted] **Dodatkowo**

terapia BEND + RTX jest opcją tańszą (koszt pełnej terapii wynosi 32 214 zł) niż terapia FCR (koszt pełnej terapii wynosi 40 214 zł).

Podsumowując, pomimo iż schemat FCR jest opcją zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowaną ze środków publicznych, to jest on stosowany w bardzo wąskiej grupie chorych, którzy są w stanie przyjąć ponownie ten rodzaj terapii (należy pamiętać, że PBL to choroba ludzi w podeszłym wieku, często z licznymi obciążeniami). Z tego względu za opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania u wszystkich chorych bez del17p i/lub mTP53 (bez względu na rodzaj nawrotu) należy uznać BEND + RTX. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku wymagane jest porównanie ocenianej interwencji z „co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną” i ten warunek został spełniony w ramach przedłożonych analiz, gdyż wnioskowana interwencja została porównana względem schematu BEND + RTX. W świetle powyższych zapisów porównanie z FCR nie jest wymagane, a jego brak nie może stanowić o niezgodności analiz z zapisami Rozporządzenia.

Rysunek 2.

Zastosowanie terapii złożonych (BEND + RTX oraz FCR) w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce [opracowanie własne na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [4–8]



U **wszystkich** pacjentów z populacji docelowej bez del17p możliwe (i preferowane) jest zastosowanie schematu **BEND+RTX**, lecz tylko **nieliczni** z tej populacji mogą przyjąć ponownie **FCR**.

Schemat **BEND+RTX** stanowi zatem **opcję reprezentatywną** (najczęściej stosowaną) w populacji docelowej bez del17p i właściwy komparator w świetle minimalnych wymagań.

Uwaga 3: Dotyczy uzasadnienia dla porównania VEN + RTX z IBR w subpopulacji z obecnością del17p i/lub mTP53.

Odpowiedź: Aktualnie w warunkach polskich w subpopulacji pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53 najskuteczniejszymi opcjami terapeutycznymi zalecanymi przez

wytyczne praktyki klinicznej, jak również finansowanymi ze środków publicznych są: terapia złożona VEN + RTX oraz IBR. W przypadku terapii VEN + RTX kryteria refundacyjne zostały zawężone do pacjentów w stanie ogólnym ECOG 0-1, natomiast kryteria refundacyjne IBR pod tym względem są nieco szersze i obejmują pacjentów w stanie ogólnym ECOG 0-2. Oznacza to, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej odnośnie do wnioskowanej interwencji (VEN + RTX) w subpopulacji pacjentów o stanie sprawności ECOG 2 terapia złożona VEN + RTX będzie zastępować IBR. W ramach odpowiedzi na powyższą uwagę zmodyfikowano założenia przyjęte w ramach analizy wpływu na budżet, aby odzwierciedlić opisaną sytuację.

Uwaga 4: Dotyczy oszacowania cen progowych.

Odpowiedź: W odpowiedzi na prośbę AOTMiT, w analizie ekonomicznej uwzględniono nowy próg opłacalności obowiązujący od 30 października 2020 r. Wyniki zostały przedstawione w opisie analizy ekonomicznej.

Z poważaniem,

Roman Markowski

Bibliografia:

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> (30.10.2020).
2. [REDACTED]
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, i in. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
4. Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47:169–183.

5. Robak T, Hus I, Błoński J, Giannopoulos K, Jamroziak K, Roliński J, et al., Wołowicz D. (2014) Wytuczne PTHiT/PALG–CLL Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. *Acta Haematologica Polonica* 45(3):221–239.
6. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, ESMO. (2016) ESMO eUpdate – chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations. Dostęp: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
7. Eichhorst B, Robak T, Montserrat P. (2017) 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>.
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al., ESMO Guidelines Committee. (2015) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 Suppl 5:v78-84.