

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.49.2020
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** .....ROMAN MARKOWSKI.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego: .....

<sup>1</sup> 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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

**X zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

**4 lutego 2021 r. Roman Markowski**

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

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

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

**4 lutego 2021 r. Roman Markowski**

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdz. 3.6, str. 29, Rozdz. 12, str. 77	<p><b>Dotyczy: nieuwzględnienia FCR jako komparatora dla terapii VEN + RTX i niezgodności w tym zakresie z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z 2012 roku w analizach HTA, będących częścią wniosku o finansowanie terapii ze środków publicznych wymagane jest porównanie z co najmniej jedną technologią opcjonalną, a warunek ten spełniają przedłożone analizy HTA, w których schemat VEN + RTX (będący przedmiotem oceny) porównano z dwoma komparatorami tj. BEND + RTX i IBR, a analitycy AOTMiT wskazali, że wybrane komparatory są prawidłowe (AWA, tabela 6, str. 29 oraz tabela 12, str. 30).</p> <p>Pomimo tego, w kilku miejscach pojawia się zastrzeżenie o braku porównania schematu VEN + RTX ze schematem FCR, przy czym należy podkreślić, że w świetle wytycznych AOTMiT schemat FCR nie spełnia kryterium komparatora, gdyż w populacji docelowej (po niepowodzeniu I linii) stosowany jest rzadko, co potwierdzają stanowiska ekspertów klinicznych – jeden z nich wskazał, że zastosowanie FCR to kazuistyka, a drugi powołany przez AOTMiT w ogóle nie wskazał FCR jako opcji stosowanej w praktyce klinicznej w docelowej grupie pacjentów (AWA, tabela 9, str. 24). Także przywołane przez AOTMiT dane NFZ nt. rozpowszechnienia terapii w PBL pośrednio potwierdzają ten fakt (AWA, tabela 6, str. 18 – Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10 C91.1, leczonych wybranymi substancjami – <u>dane łączne bez względu na linie leczenia</u>), gdyż wskazują, że fludarabina (główny składnik schematu FCR) stosowana była 2-krotnie rzadziej niż BEND, a należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej schemat FCR jest standardem postępowania w I linii leczenia PBL. Oznacza to, że nawet u pacjentów wcześniej nieleczonych FCR stosowany jest stosunkowo rzadko, najpewniej ze względu na jego wysoką toksyczność.</p> <p>Dodatkowo należy zaznaczyć, że w kolejnych liniach leczenia schemat FCR cechuje się zbliżoną skutecznością, ale wyższą toksycznością niż schemat BEND + RTX, logicznym zatem jest, że w pierwszej kolejności w praktyce klinicznej stosowana będzie terapia o wyższej akceptowalności zwłaszcza, że chorzy z PBL to głównie osoby w podeszłym wieku i z licznymi dodatkowymi obciążeniami.</p> <p>Ponadto, całkowity koszt pełnego schematu FCR jest wyższy niż całkowity koszt schematu BEND + RTX (40 214 zł vs 32 214 zł).</p>

	<p>Podsumowując, porównanie wnioskowanej technologii – VEN + RTX ze schematem FCR nie znajduje uzasadnienia w świetle aktualnej praktyki klinicznej, na co jednoznacznie wskazują stanowiska ekspertów klinicznych, dane NFZ i wiedza medyczna.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4, str. 38, Rozdz. 5.3, tab. 28, str. 60, Rozdz. 13, str. 78</p>	<p><b>Dotyczy: braku analizy MAIC w głównej części AKL i niezgodność zastosowanej techniki analitycznej z wytycznymi HTA.</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA wymagane jest aby były one aktualne na dzień złożenia wniosku co najmniej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Mając na uwadze fakt, że SLR-ITC z MAIC zostały przeprowadzone w 2018 r. i nie uwzględniały najnowszych danych dla badania MURANO, a także fakt iż dla IBR opublikowane zostały nowe dowody naukowe poza badaniem RESONATE (badania: Huang 2017 [1, 2] i Burger 2019 [3–5]) ocenę względnych efektów terapii pomiędzy VEN + RTX a IBR oparto na zestawieniu jakościowym wyników poszczególnych badań, jako jedynej techniki analitycznej umożliwiającej spełnienie kryterium aktualności, a jednocześnie zgodnej z wytycznymi HTA. Jednocześnie w celu zaprezentowania pełnego spektrum danych klinicznych, uzupełniając w Aneksie AKL przedstawiono wyniki STR-ITC/MAIC (AKL, Rodz. D3). W sposób jednoznaczny należy podkreślić, że wnioski uzyskane z zestawienia jakościowego jak również z analizy MAIC, są zasadniczo spójne.</p> <p>Należy też podkreślić, że zestawienie jakościowe jest jednym z rodzajów porównania pośredniego, które w obowiązujących wytycznych HTA określone jest jako <b>porównanie pośrednie proste bez dostosowania</b> (<i>naive comparison</i>) (Wytyczne HTA Rozdz.3.2.3, str. 24).</p> <p>Podsumowując oczekiwanie AOTMiT odnośnie do uwzględnienia wyników SLR-ITC/MAIC jako głównej analizy dla porównania VEN + RTX i IBR jest nieuzasadnione, a spełnienie tego oczekiwania wygenerowałoby niezgodność analiz względem Rozporządzenia MZ.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 36</p>	<p><b>Dotyczy: błędów w ocenie wiarygodności SLR-ITC 2018 wg AMSTAR II (brak oceny domen odnoszących się do meta-analizy).</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Ocena wiarygodności przeglądu systematycznego SLR-ITC 2018 została przeprowadzona poprawnie, a ocena domen odnoszących się do meta-analizy <b>nie była wymagana</b> z uwagi na zastosowaną technikę analityczną – metoda MAIC. Metoda ta jest formą porównania pośredniego z dostosowaniem (najczęściej w zakresie charakterystyki populacji), w ramach którego danym z poziomu pacjenta (<i>patient-level data</i>) z jednego badania (w tym przypadku z badania MURANO) nadaje się odpowiednie wagi w celu dostosowania do populacji z drugiego badania, dla którego dane z poziomu pacjenta nie są dostępne (w tym przypadku RESONATE). Tym samym, <b>metoda MAIC nie jest</b></p>

	<p><b>metaanalizą</b>, gdyż nie dochodzi tam do kumulacji (uogólnienia) wyników różnych badań, lecz do dopasowania jednego badania względem drugiego. Wobec tego w ramach oceny wiarygodności wg skali AMSTAR II dla SLR-ITC uwzględniono domeny odnoszące się do przeglądu systematycznego, natomiast <u>nie mogły zostać ocenione domeny odnoszące się do metaanalizy</u>.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 36-37</p>	<p><b>Dotyczy: cross-over w badaniu MURANO i jego wpływu na alokację pacjentów oraz wiarygodność zebranych danych z ww. badania</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b> W głównej części badania MURANO <b><u>cross-over był niedopuszczalny</u></b> o czym świadczą zapisy publikacji głównej: „<i>The trial design did not include crossover to venetoclax plus rituximab for patients in the bendamustine–rituximab group in whom progression occurred</i>”.</p> <p>Dopiero w maju 2018 roku (po zebraniu głównych wyników badania) została wprowadzona poprawka do protokołu badania MURANO, umożliwiająca zastosowanie <i>re-treatment/cross-over</i> w przypadku progresji choroby, gdy pacjenci nie otrzymali leczenia nowymi terapiami PBL. Jednocześnie należy zaznaczyć, że procedura ta była prowadzona w ramach badania podrzędnego (<i>substudy</i>), a uczestniczyć w niej mogli zarówno pacjenci leczeni VEN + RTX jak i BEND + RTX w ramach głównego badania. Łącznie zaplanowano udział 30 pacjentów w ramach wspomnianego badania podrzędnego. W maju 2019 roku (a więc w chwili odcięcia najnowszych danych z badania MURANO) w badaniu podrzędnym uczestniczyło 11 pacjentów (8 uprzednio leczonych VEN + RTX i 3 uprzednio leczonych BEND + RTX) i nie były dla nich dostępne jeszcze wyniki.</p> <p>Oznacza to, że zastosowana procedura <i>re-treatment/cross-over</i> w żaden sposób nie mogła wpłynąć na „<i>zaburzenia równowagi charakterystyki pacjentów w poszczególnych ramionach</i>” a także nie mogła „<i>generować pewnego obszaru niepewności</i>”, gdyż dane dla pacjentów podlegających tej procedurze nie zostały uwzględnione w głównych wynikach dla VEN + RTX, ponieważ te były już zebrane w chwili uruchomienia badania podrzędnego dopuszczającego <i>re-treatment/cross-over</i>.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4, str. 38, Rozdz. 4.2.1.1, str. 43</p>	<p><b>Dotyczy: oceny wybranych punktów końcowych w badaniu MURANO przez niezależną/zaślepioną komisję</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Zgodnie z wytycznymi HTA ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię powinna być dokonywana w pierwszej kolejności przez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, np. przez ocenę przeżycia całkowitego (OS). Przeżycie całkowite stanowi nie tylko istotny klinicznie punkt końcowy ale również obiektywny miernik skuteczności terapii, dla oceny którego ani nie jest wymagane</p>

	<p>zaślepienie ani ocena przez niezależne komisje oceniające wyniki. W przypadku terapii VEN + RTX w badaniu MURANO w sposób jednoznaczny potwierdzono, że terapia ta w porównaniu do schematu BEND + RTX przyczynia się do wydłużenia przeżycia u chorych z populacji docelowej. A zatem nie istnieje żadna niepewność co rzeczywistej skuteczności terapii VEN + RTX. Co więcej terapia VEN + RTX jest zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej jako opcja preferowana w populacji docelowej, uzyskała pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania ze środków publicznych, które wydały uznane na świecie agencje HTA, w tym NICE, CADTH, PBAC, SMC i in. (AWA, tabela 38, str. 70) [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Wobec jednoznacznych wyników odnośnie OS różnice w zakresie pozostałych parametrów mają znaczenie drugorzędne i nie determinują wnioskowania odnośnie korzyści z zastosowania danej technologii. Pomimo tego w pierwszej analizie cząstkowej odpowiedź na leczenie była oceniana przez niezależną komisję.</p> <p>Wskazywany, zatem przez analityków AOTMiT brak oceny wszystkich punktów końcowych we wszystkich dostępnych punktach czasowych analizy danych badania MURANO przez niezależną komisję nie stanowi ograniczenia badania, gdyż nie generuje żadnych obszarów niepewności odnośnie oceny korzyści i ryzyka z zastosowania terapii VEN + RTX.</p>
<p>Rozdz. 5.3.4, str. 62</p>	<p><b>Dotyczy: przedstawienia przez analityków Agencji zrównania kosztów stosowania VEN + RTX i IBR w rocznym horyzoncie czasowym</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b> <u>Należy zaznaczyć, iż przedstawione przez analityka Agencji wyliczenia są błędne i niezgodne z art. 13 UoR.</u> Zgodnie z art. 13. ust. 3, „(...) urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. <u>Nie jest zatem dopuszczalne przedstawienie zrównania kosztów VEN+RTX i IBR przy uwzględnieniu rocznego horyzontu czasowego</u> (zgodnie z art. 13 UoR koszty należy przedstawić w horyzoncie czasowym, w którym dana technologia jest stosowana). W tym przypadku porównywanie kosztów rocznych IBR i VEN+RTX prowadzi do całkowicie fałszywych wniosków, gdyż obie terapie znacznie różnią się okresem leczenia. VEN + RTX stosowany jest maksymalnie przez 2 lata, natomiast IBR nie ma zdefiniowanego maksymalnego czasu terapii i w praktyce stosowany jest do momentu, gdy pacjent odnosi korzyści. Na podstawie dostępnych danych (model ekonomiczny) ustalono, że średni czas terapii VEN + RTX to [REDACTED], natomiast średni czas terapii IBR to [REDACTED].</p>

	<p>Oznacza to, że średni koszt terapii IBR wynosi [REDACTED], a średni koszt terapii VEN + RTX wynosi [REDACTED], a zatem wyznaczona na tej podstawie [REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 8, str. 69, kryteria kwalifikacji do PrL</p>	<p><b>Dotyczy: uwag zapisów programu lekowego w zakresie definicji populacji docelowej</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>VEN + RTX zgodnie z zapisami ChPL jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali poddani co najmniej jednej terapii [6]. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną populację chorych na PBL (kwalifikującą się do terapii) dzieli się na dwie podgrupy – chorych z uprzednio nieleczoną PBL oraz chorych z oporną/nawrotową PBL [7, 8]. Oznacza to, że grupa chorych z uprzednio nieleczoną PBL to pacjenci otrzymujący leczenie po raz pierwszy (I linia leczenia), natomiast chorzy z oporną/nawrotową PBL to pacjenci, którzy otrzymują kolejne linie leczenia przeciwbiałaczkowego (uprzednio leczeni <math>\geq 1</math> terapią). Zaproponowane zapisy programu lekowego są zatem zgodne z aktualną wiedzą medyczną oraz dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność i bezpieczeństwo terapii VEN + RTX (badanie MURANO). Co więcej, wydaje się że takie sformułowanie znacznie upraszcza interpretację zapisów programu lekowego i ułatwi jego stosowanie w praktyce. Warto też wspomnieć, że sam projekt programu lekowego został zatwierdzony przez MZ, a w toku konsultacji klinicyści nie zgłosili do jego treści żadnych uwag.</p>
<p>Bibliografia</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X. (2017) Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized., open-label phase 3 study. <i>Cancer Med.</i> 7(4):1043–1055.</li> <li>2. A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973387">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973387</a>.</li> <li>3. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, Noguera-Gonzalez GM, Huang X, Jorgensen J, Li J, Cheng M, Clow F, Ohanian M, Andreeff M, Mathew T, i in. (2019) Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> 133(10):1011–1019.</li> <li>4. Strati P, Schlette E, Solis Soto L, Duenas D, Sivina M, Kim E. (2020) Achieving complete remission in CLL patients treated with ibrutinib: Clinical significance and predictive factors. <i>Blood</i> 135(7):510–513.</li> <li>5. Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007044">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007044</a>.</li> <li>6. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf</a>.</li> <li>7. 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. <i>Acta Haematol. Pol.</i> 47:169–183.</li> <li>8. Robak T, Hus I, Błoński J, Giannopoulos K, Jamroziak K, Roliński J, et al., Wołowicz D. (2014) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL Rekomendacje diagnostyczne i</li> </ol>



	terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. <i>Acta Haematol. Pol.</i> 45(3):221–239.
--	---

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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