

**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.4231.55.2021
<b>Tytuł:</b>	Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)

*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. 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 Konflikту 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 Konflikту 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.***

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:** Beata Jasinska

.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0).

<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.)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- 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.)*,
- 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

---

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

*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 świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

**27.01.2022, Beata Jasińska**
















**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**

**27.01.2022, Beata Jasińska**

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
AWA, Rozdz. 9, str. 79	<p><b><u>Dotyczy rekomendacji finansowych:</u></b>                      W analizie weryfikacyjnej przedstawiono informację o negatywnej decyzji refundacyjnej PBAC w sprawie finansowania wenetoklaksu z azacytydyną. W czerwcu 2021 r. australijska agencja wydała rekomendację pozytywną.</p>
-	<p><b><u>Dotyczy: uwaga ogólna</u></b>                      W ramach przeprowadzonych analiz HTA, jako komparator dla wnioskowanej interwencji, tj. wenetoklaksu z azacytydyną (VEN+AZA) została wybrana monoterapia azacytydyną (AZA), będąca terapią o największej skuteczności dla populacji kwalifikującej się do aktywnego leczenia. Analizy wytycznych praktyki klinicznej, statusu refundacyjnego oraz przeprowadzone badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych wykazało, że jest to jedyna opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez wnioskowaną interwencję. Pozostałe refundowane u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii potencjalne komparatory, tj. niskie dawki cytarabiny (LDAC) oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) nie będą najprawdopodobniej zastępowane, z uwagi na konieczność pacjentów do kwalifikacji do leczenia azacytydyną. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała istotną przewagę schematu VEN+AZA nad AZA w zakresie skuteczności, prowadząc do wydłużenia przeżycia całkowitego, wolnego od zdarzeń, częstości uzyskiwania remisji oraz negatywizacji choroby resztkowej. W analizie ekonomicznej wykazano natomiast, że wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna [redacted]. Powyższe wyniki zostały potwierdzone przez analityków Agencji w analizie weryfikacyjnej.</p> <p>Podczas oceny formalnej analiz HTA, wnioskodawca pisemnie oraz w trakcie spotkania z Agencją przedstawił argumentację wyjaśniającą spodziewany brak zastępowania LDAC przez VEN+AZA w przypadku refundacji. Agencja odrzuciła przedstawioną argumentację i ponownie poprosiła o uzupełnienie analiz o porównanie z LDAC, a także dodatkowo o LDAC stosowany z kładrybiną. Wnioskodawca ponownie przedstawił wyjaśnienie oraz w celu wyjścia naprzeciw oczekiwaniom Agencji przedstawił dodatkową analizę wyników klinicznych dla tego porównania. Zaprezentowane wyniki potwierdzają, że terapia VEN+AZA jest opcją znacząco przewyższającą skutecznością LDAC i opłacalną kosztowo (co zostało uwzględnione w analizie weryfikacyjnej). Jednocześnie Wnioskodawca nie uwzględnił zmian w przedłożonej analizie wpływu na budżet wskazujących na zastępowanie LDAC przez schemat VEN+AZA, ze względu na znikome prawdopodobieństwo takiego stanu rzeczy w przyszłości, co zostało także potwierdzone przez ekspertów klinicznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym.</p> <p>W odniesieniu do schematu LDAC+kladrybina Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie dowodów naukowych RCT, potwierdzających skuteczność zastosowania tej terapii i umożliwiających porównanie z VEN+AZA na podstawie badania VIALE-A. Żadne wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują na możliwość stosowania tego schematu i brak jest jakichkolwiek porównawczych dowodów naukowych oraz danych RWD potwierdzających użycie schematu w praktyce. Jedyne odnalezione dane pochodzą z opublikowanego w sierpniu 2021 r. (a zatem po złożeniu wniosku refundacyjnego) badania PALG z lat 2017–2020 (Budziszewska 2021), w którym schemat ten stosowano w ramach jednoramiennego badania klinicznego, u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Obliczenia własne Agencji wykazały, że jest to schemat o zbliżonej skuteczności do LDAC w zakresie przeżycia całkowitego (AWA, str. 31), natomiast na podstawie wyników badania Budziszewska 2021 wnioskowano, że będzie to schemat o skuteczności pomiędzy AZA a LDAC+kladrybina (AWA, str. 83). W 2021 r. żaden z pacjentów nie otrzymał ww. leczenia, a analiza danych NFZ potwierdza, iż refundacja schematu w latach 2017-2020 związana była prowadzeniem badania klinicznego.</p> <p>Na podstawie przedstawionych argumentów Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko stwierdzające, że schemat LDAC (stosowany w populacji niekwalifikujących się do AZA) czy LDAC+kladrybina (nie stosowany) nie są komparatorami dla pacjentów kwalifikujących się do AZA i poprzez to do VEN+AZA.</p>

	<p>Dodatkowe analizy przygotowane przez analityków Agencji również potwierdziły prezentowane założenia Wnioskodawcy, dotyczące udziału poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii w latach 2020–2021 (AWA, str. 24) oraz ich skuteczności (AWA, str. 31). Ponadto warto nadmienić, iż analitycy Agencji podkreślają, iż wenetoklaks jest wysoce efektywną opcją terapeutyczną (AWA, str. 73).</p> <p>Jednocześnie analitycy Agencji wskazują na znaczące rozbieżności pomiędzy oszacowaną w analizie wpływu na budżet liczebnością populacji docelowej a wyznaczoną liczebnością pacjentów na podstawie zaprezentowanych danych NFZ. Rzeczywiście, oszacowana w analizie wpływu na budżet liczba pacjentów bazuje na wyjściowo ok. 1900 nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML w Polsce, podczas gdy analiza danych NFZ przeprowadzona w AWA wychodzi od 1100 nowo zdiagnozowanych pacjentów w AML rocznie. Należy podkreślić, iż liczba pacjentów z AML uwzględniona w analizie wpływu na budżet została określona na podstawie danych NFZ zaprezentowanych w analizie weryfikacyjnej Agencji z 2019 roku<sup>6</sup>. Przedstawione przez AOTMiT dane nie budziły wątpliwości co do wiarygodności oraz były zbieżne z innymi danymi epidemiologicznymi, odnalezionymi w rejestrach zagranicznych oraz innych źródłach danych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszkania epidemiologicznego. W analizie weryfikacyjnej Agencji nie wskazano na przyczyny rozbieżności w danych prezentowanych w roku 2019 i w roku 2022.</p> <p>Przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia wskazują na zawyżenie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego w analizie wpływu na budżet, co oznacza konserwatywność przyjętych założeń w przedłożonej analizie BIA.</p>
<p>AWA, Rozdz. 3.6, str. 40</p>	<p><u>Dotyczy: kwestia wyboru komparatora w analizach HTA</u>  Obowiązujące zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., wskazują na konieczność porównania z technologiami opcjonalnymi, tj. możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym. Należy jednak domniemywać, że pomimo zmiany zapisu względem poprzedniego Rozporządzenia odnośnie liczby technologii opcjonalnych, proces wyboru komparatora nie uległ zmianie i powinien on być prowadzony zgodnie ze szczegółami zawartymi w wytycznych HTA z 2016 r.</p> <p>Zgodnie z ww. dokumentem, „na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych”, a „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca <u>(aktualna) praktyka medyczna</u>, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie <u>zostanie zastąpiony</u> przez ocenianą technologię”. „Jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami (...). W oparciu o powyższe zapisy, sformułowane w wytycznych HTA, należy stwierdzić, iż wybór komparatora w analizach Wnioskodawcy został przeprowadzony zgodnie z tym zaleceniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) w pierwszej kolejności rozważono wszystkie opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej (leki hipometylujące, tj. azacytydyna i decytabina, niskie dawki cytarabiny, najlepsze leczenie podtrzymujące) do stosowania u pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii i refundowane w tym wskazaniu;</li> <li>ii) następnie w ramach badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych (                )</li> </ul> <p>uzyskano informacje dotyczące zastępowalności poszczególnych opcji terapeutycznych w aktualnej sytuacji refundacyjnej oraz w przypadku refundacji wnioskowanej interwencji</p> <p>Należy zaznaczyć, że wybór komparatorów przez analityków Agencji zakończył się na etapie identyfikacji i przedstawienia rozpowszechnienia opcji refundowanych w latach 2014–2021 u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (wstępny etap wg wytycznych HTA), uznając wszystkie możliwe opcje refundowane u pacjentów unfit za właściwe komparatory. Nie podjęto natomiast próby opisu algorytmu terapeutycznego i sposobu doboru terapii pierwszej linii, w tym wyjaśnienia, jakie leczenie jest obecnie stosowane u pacjentów mogących w przyszłości stosować wenetoklaks jako terapię dodaną</p>

do azacytydyny, oraz czy i w jakim stopniu wnioskowana interwencja będzie zastępowała zidentyfikowane opcje terapeutyczne. Należy zauważyć, iż przeprowadzona przez analityków Agencji analiza danych NFZ nie umożliwia określenia algorytmu postępowania terapeutycznego, a prezentuje jedynie liczby pacjentów leczonych w danym roku danym lekiem. W ramach analizy weryfikacyjnej, w komunikacji z ekspertami klinicznymi nie zapytano o zastępowalność poszczególnych opcji terapeutycznych w przypadku refundacji VEN+AZA, a przedstawiono jedynie informację o lekach możliwych do zastosowania, rekomendowanych przez wytyczne oraz stosowanych w Polsce w leczeniu pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Jest to tożsame jest ze wstępną identyfikacją potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej interwencji i oczywistym jest, że dla ww. zapytań, wachlarz możliwych opcji do zastosowania będzie szerszy niż w odniesieniu do terapii, które będą w rzeczywistości zastępowane przez VEN+AZA. Jedyne dane nt. zastępowalności potencjalnych komparatorów w analizie weryfikacyjnej przedstawione są wyłącznie pośrednio, w ramach własnych założeń i obliczeń Agencji dotyczących wpływu na budżet (AWA, str. 75, Tab. 46).

W odniesieniu do przeprowadzonego przez analityków AOTMiT badania dotyczącego rzeczywistego zużycia substancji z lat 2014–2021, należy jednak zauważyć, że wnioski z niego płynące są zbieżne z założeniami Wnioskodawcy prezentowanymi w komunikacji z Agencją, tj.

- w latach 2014–2021 nastąpił znaczący wzrost zużycia AZA kosztem LDAC;
- LDAC z kładrybiną stosowane były głównie w latach 2017–2020 r. (okres badania klinicznego PALG);
- udział leczenia podtrzymującego w kolejnych latach był zasadniczo stały, wynoszący kilkanaście procent, niezależnie od prowadzonych badań klinicznych i zmian refundacyjnych.

Analizując dane NFZ z lat 2014–2021 należy mieć na uwadze, iż ze względu na krótkie przeżycie pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (nieprzekraczające zwykle 4 mies. wg obliczeń Agencji, niezależnie od stosowanej opcji terapeutycznej; AWA, str. 31) oraz zmian w zakresie wskazania refundacyjnego azacytydyny, dane z lat 2014–2019 nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej, a opisują leczenie stosowane w przeszłości. Istotnym jest wyjaśnienie, że azacytydyna dopiero od stycznia 2020 r. została objęta refundacją u pacjentów z odsetkiem blastów >30%, a zatem u większości chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej. Z powodu braku dostępności danych NFZ dla roku 2020/2021 (NFZ nie przekazuje danych wykonawcom raportów HTA na potrzeby procesów refundacyjnych), w ramach określenia aktualnej praktyki klinicznej i liczebności pacjentów, w raporcie HTA skorzystano z najlepszych dostępnych publicznie i oficjalnych danych, w tym opublikowanych na stronie AOTMiT oraz z oszacowań ekspertów. Pomimo ograniczeń przyjętej metody, uzyskano wysoką zgodność uzyskanych odsetków dla rozpowszechnienia stosowania poszczególnych terapii u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii w analizach wnioskodawcy oraz w analizie weryfikacyjnej, na podstawie rozliczonych świadczeń NFZ (Tabela 1)

**Tabela 1. Zestawienie rozpowszechnienia użycia opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii**

Zródło	Rok	AZA	LDAC	CYT	LDAC+CLA	BSC*
AW (eksperci)	2020	70,0%	10,0%	0%	0%	20,0%
	2021	67,6%	11,5%	2,2%	6,7%**	12,0%
AWA (dane NFZ)	2020	66,3%	17,7%	2,2%	0%	13,8%
	2021	66,3%	17,7%	2,2%	0%	13,8%

\* W tym inne leczenie cytoredukujące (np. hydroksymocznik, 6-merkaptopuryna lub wyłącznie leczenie wspomagające jak przetoczenia koncentratów krwinkowych i udział w badaniach klinicznych)

\*\* Pacjenci leczeni w ramach badania klinicznego PALG.

Przeprowadzona przez AOTMiT analiza danych z potwierdza, że główną opcją terapeutyczną we wnioskowanej populacji jest azacytydyna (Tab. 1). Jako że wnioskowana interwencja jest terapią dodaną (add-on) do AZA, niewątpliwym jest, że terapia VEN+AZA będzie przede wszystkim zastępowała ona AZA w monoterapii. Jak wskazywano we wcześniejszych dokumentach, jest to opcja preferowana przez klinicystów, ze względu na najwyższą skuteczność, co jest spójne z wnioskowaniem analityków Agencji na podstawie własnego badania (AWA, str.83). Stąd też w analizach wnioskodawcy uznano ją za komparator w analizach HTA. terapia VEN+AZA będzie przede wszystkim zastępowała ona AZA w monoterapii. Jak wskazywano we wcześniejszych dokumentach, jest to opcja preferowana przez klinicystów, ze względu na najwyższą skuteczność, co jest spójne z wnioskowaniem analityków Agencji na podstawie własnego badania (AWA, str.83). Stąd też w analizach wnioskodawcy uznano ją za komparator w analizach HTA.

Od stycznia 2020 r. AZA jest refundowana w pełni wskazania rejestracyjnego, co związane było z istotnym spadkiem udziałów LDAC u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Zgodnie z pozyskanymi przez Wnioskodawcę opiniami ekspertów klinicznych,

obecnie zastosowanie LDAC ograniczone jest do kolejnych linii leczenia ostrej białaczki szpikowej oraz do pacjentów z przeciwwskazaniami medycznymi oraz niekwalifikujących się do leczenia AZA, np. ze względów bezpieczeństwa lub w specyficznych sytuacjach klinicznych, jak np. progresja zespołu mielodysplastycznego do ostrej białaczki szpikowej w trakcie leczenia AZA. Powody, dla których analitycy Agencji podważają wiarygodność przedstawionego przez ekspertów algorytmu terapeutycznego pozostają niejasne. W analizach Wnioskodawcy oszacowano, że odsetek pacjentów obecnie stosujących LDAC wynosi ok. 10%, co potwierdzają obliczenia własne Agencji za lata 2020– 2021. Tym samym niskie dawki cytarabiny nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w tej populacji pacjentów, a u większości z tej grupy chorych przejście na bardziej intensywny schemat leczenia VEN+AZA nie będzie możliwe, z uwagi na brak kwalifikacji pacjentów do leczenia AZA. Niemniej jednak pomimo bardzo niskiego prawdopodobieństwa, że pojedynczy pacjenci otrzymujący LDAC zostaną zakwalifikowani do terapii VEN+AZA, Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę danych dla porównania wnioskowanej interwencji z LDAC. Zgodnie z przewidywaniami, przedstawiona dodatkowa analiza danych wykazała przewyższającą skuteczność wnioskowanej interwencji nad LDAC i opłacalność kosztową, co potwierdzono również w analizie weryfikacyjnej

O ile w przypadku LDAC można rozważyć z niskim prawdopodobieństwem, czy istnieją pacjenci, u których terapia ta będzie zastępowana przez wnioskowaną interwencję, o tyle LDAC+kladrybina oraz BSC nie mogą stanowić komparatorów dla wnioskowanej interwencji w żadnym scenariuszu. Jak wskazywano wcześniej, pomimo refundacji składników schematu w warunkach polskich, schemat terapeutyczny LDAC+kladrybina nie może zostać uznany za aktualną praktykę kliniczną u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Żadne z dotychczas opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej, w tym również wytyczne polskie PTOK z 2020 r. nie wskazują na możliwość zastosowania tego schematu terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu. Jedyne dostępne dane nt. użycia schematu pochodzą z badania Budziszewska 2021, opublikowanego 20 sierpnia 2021 r. Zatem na dzień złożenia wniosku refundacyjnego i analiz HTA nie istniały żadne dowody naukowe ani przesłanki, wskazujące na możliwość stosowania LDAC+kladrybiny w rzeczywistej praktyce w Polsce. Rekrutacja pacjentów do badania obejmowała okres od lutego 2017 r. do listopada 2019 r., a ze względu na perspektywny charakter badania, część pacjentów zrekrutowanych w 2019 r. była również leczona w 2020 r. Jednocześnie należy stanowczo podkreślić, że badanie Budziszewska 2021 pod żadnym względem nie stanowi opisu rzeczywistej praktyki klinicznej w uprzednich latach, co dawałoby podstawy do uwzględnienia jej w gronie komparatorów. Było to badanie przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nowego schematu terapeutycznego, na co wyraźnie wskazują sami autorzy badania w publikacji (we investigated a novel non-intensive treatment), jak i w dostępnym protokole badania klinicznego<sup>7</sup>. Kladrybina i LDAC są refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii bez żadnych dodatkowych ograniczeń u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i są standardowo wykorzystywane w ramach schematów zawierających intensywną chemioterapię, niemniej jednak prowadzone badanie miało charakter eksperymentalny, gdyż zasadność stosowania tego schematu terapeutycznego z kladrybiną u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii nie była dotąd oceniana, a jego skuteczność i bezpieczeństwo pozostawały nieznanne. Nie można zatem uznać, że schemat stosowany w badaniu klinicznym może jednocześnie stanowić aktualną praktykę kliniczną. Dodatkowo należy wskazać, że badanie było prowadzone w okresie, w którym w Polsce nie była refundowana azacytydyna u pacjentów z odsetkiem blastów >30%, stąd poszukiwano skuteczniejszych metod leczenia niż same niskie dawki cytarabiny. Skuteczność schematu z kladrybiną względem LDAC ani AZA nie jest znana, z uwagi na brak badań porównawczych, wobec czego nie jest wiadome, czy opcja ta wejdzie do powszechnego użycia. Podkreślenia wymaga fakt, iż dane przedstawione przez AOTMiT wskazują, że po zakończeniu badania klinicznego prowadzonego przez PALG, u żadnego pacjenta nie zastosowano już ww. schematu. Tym samym stwierdzenie, że stanowi on aktualną praktykę kliniczną, jest nieuprawnione.

Analitycy Agencji wskazali także, że „wnioskodawca nie uwzględnił również, że część pacjentów, z przyczyn innych niż medyczne, nie korzysta z aktywnego leczenia i obecnie przyjmuje BSC” (AWA, str. 40), tym samym powinien on być uwzględnic BSC w gronie komparatorów. Nie jest jasne, jakimi innymi powodami niż medyczne miałby kierować się klinicyści oraz pacjenci, aby celowo zaniechać aktywnej terapii przeciwnowotworowej. Wytyczne praktyki klinicznej, w tym polskie (PTOK 2020) stanowczo wskazują, że wyłączne leczenie podtrzymujące stosowane jest tylko u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii przeciwnowotworowej lub nie wyrażają na nie zgody. Nawet w przypadku

	<p>faktycznego istnienia tzw. powodów niemedycznych, refundacja wenetoklaksu nie będzie miała wpływu na podejmowanie przez pacjentów leczenia lub jego brak. W analizie weryfikacyjnej stwierdzono, że „ankietowani przez Agencję eksperci wskazali, że po włączeniu do refundacji część terapii BSC będzie przez nią zastępowana (str. 40)”. Jednak w żadnym miejscu dokumentu nie przedstawiono odsetków dotyczących zastępowalności BSC przez VEN+AZA w opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów, a założony przez analityków Agencji spadek udziałów BSC o blisko połowę (z 16% do 9%) jest całkowicie niewiarygodny w powyższym kontekście. Jednocześnie należy dodać, że ankietowana przez AOTMiT prof. Budziszewska wyraźnie wskazała, że „opieka podtrzymująca/hospicyjna nie jest akceptowalną opcją leczenia w populacji starszych chorych na ostrą białaczkę szpikową nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii” (AWA, str. 37), a zatem nawet w opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów, BSC nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji.</p> <p>Również brytyjska Agencja NICE 8 wskazuje, iż BSC nie stanowi adekwatnego komparatora dla VEN+AZA. Pacjenci stosujący BSC nie są uznawani za tych, u których można zastosować AZA lub LDAC – są to pacjenci z grupy „frail” (a zatem pacjenci spoza populacji docelowej) lub pacjenci odmawiający leczenia, co pokazują dane z praktyki klinicznej w UK. Pacjenci stosujący BSC, oprócz wymienionych grup, to pacjenci, u których wszystkie dostępne metody terapeutyczne (w tym AZA i LDAC) są nieskuteczne (brak odpowiedzi bądź nawrót) i w związku z tym nie stanowią oni potencjalnej grupy, u których możliwe będzie zastosowanie VEN+AZA.</p>
<p>AWA Rozdz. 5.2.2, str. 65 i inne</p>	<p><u>Dotyczy: uwzględnienia ewentualnych RSS dla komparatorów.</u></p> <p>W przedstawionej analizie weryfikacyjnej cytowane wyniki analizy ekonomicznej każdorazowo opatrzone są komentarzem dotyczącym braku uwzględnienia RSS dla komparatorów. Należy podkreślić, że koszty komparatorów uwzględnione w analizie ekonomicznej (i w analizie wpływu na budżet) zostały określone, biorąc pod uwagę ceny oficjalne, jak również realne ceny rynkowe określone w oparciu o raportowane dane DGL oraz przetargi szpitalne. Postępowanie takie jest standardowo przyjmowane i akceptowane w innych analizach ocenianych przez Agencję. Jasnym jest, iż określone w ten sposób dane nie zawierają informacji o wszystkich możliwych formach RSS dla komparatorów, gdyż te dane są niedostępne dla Wnioskodawcy. Dane z przetargów szpitalnych stanowią najlepsze możliwe źródło danych dostępne publicznie, pozwalające na przybliżenie realnych cen leków i uwzględniające przynajmniej część mechanizmów RSS (np. rabaty cenowe). Wnioskodawca nie posiada szczegółowych informacji nt. RSS dla komparatorów ze względu na poufność takich umów.</p>
<p>AWA Rozdz. 6.1.2, str. 70, Rozdz. 6.3.3, str. 74</p>	<p><u>Dotyczy: zawyżenia liczebności populacji docelowej w ramach analizy wpływu na Budżet</u></p> <p>Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na możliwie najbardziej aktualnych dostępnych danych literaturowych oraz na opiniach ankietowanych ekspertów klinicznych. W szczególności dane dotyczące zapadalności na AML określono w oparciu o dane Narodowego Funduszu Zdrowia przytoczone w analizie weryfikacyjnej Agencji z 2019 roku. 9 Przytoczone dane wskazywały na stabilne trendy w zapadalności AML i z tego względu nie przeprowadzono dodatkowych prób otrzymania danych NFZ w analizowanym zakresie. W analizie przeprowadzono również przeszukanie baz danych informacji medycznych, dotyczące epidemiologii AML, jak również przeanalizowano dane Krajowego Rejestru Nowotworów, dane amerykańskiej bazy SEER i dane brytyjskie UK Registry. W ramach analizy przeprowadzono również badanie ankietowe pozwalające na określenie opinii ekspertów w zakresie liczebności populacji docelowej, stosowanych schematów terapeutycznych oraz zastępowania stosowanych terapii przez VEN+AZA. Szeroka analiza danych epidemiologicznych połączona z analizą dostępnych danych NFZ oraz analizą opinii ekspertów to postępowanie zgodne z medycyną opartą o dowody naukowe oraz z wytycznymi AOTMiT w analizowanym zakresie na zasadzie najlepszych dostępnych danych. Z opinii ankietowanych ekspertów wynika, że w Polsce rocznie nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką szpikową jest około 1 200 osób (minimalna liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML wskazana przez ekspertów wyniosła 800 pacjentów niezależnie od roku, natomiast maksymalna wartość wskazana przez ekspertów wyniosła 1 900 nowo zdiagnozowanych osób i dotyczyła roku 2023). Z danych zaprezentowanych w AWA 2019 wynika, że liczba nowych zachorowań w roku 2012 wyniosła 1648 i liczba ta rosła</p>



	<p>do 1852 nowych zachorowań w roku 2017. Na podstawie przeprowadzonej prognozy oszacowano, że w horyzoncie czasowym analizy liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML wyniesie około 1 900 osób rocznie. Dodatkowo odnaleziono dane odnośnie zapadalności na AML z bazy SEER skompilowane z danymi odnośnie populacji Polski wskazywały, że w Polsce rocznie może być ponad 2 000 nowych zachorowań na AML. Ze względu na brak dostępu do danych NFZ oraz dane pandemiczne zostały przyjęte wartości konserwatywne dla płatnika (zwiększające potencjalne wydatki płatnika).</p> <p>Mając na uwadze powyższe w obliczeniach zdecydowano się uwzględnić zapadalność w oparciu o dane raportowane w analizie weryfikacyjnej do zlecenia nr 10/2019. Dane te zostały uznane za najbardziej wiarygodne (dane NFZ), także przez ekspertów klinicznych i nie wzbudziły wątpliwości co do uwzględnionej jednostki chorobowej, której dotyczyły (dane dla kodu ICD-10: C92.0).</p> <p>Jednocześnie mając na uwadze wartości zaprezentowane w analizie weryfikacyjnej, do której odnosi się niniejsza odpowiedź nie jest jasne skąd wynikają różnice prezentowane w roku 2019 (analiza weryfikacyjna do zlecenia nr 10/2019) oraz w roku 2022 (aktualna analiza weryfikacyjna) – w obu dokumentach powołano się na dane NFZ, otrzymane w różny sposób – w analizie AWA 2019 wykorzystano bezpośrednio dane o zapadalności na AML dostarczone przez NFZ, zaś w analizie AWA 2022 przeprowadzono analizę danych surowych z bazy danych SWIAD prowadzonej przez NFZ. W ramach AWA 2022 nie odniesiono się do danych prezentowanych w roku 2019, w szczególności nie zostały skomentowane możliwe przyczyny rozbieżności. Prosimy o jej wyjaśnienie.</p> <p>W przeprowadzonej analizie wpływu na budżet posłkowano się najbardziej aktualnymi dostępnymi danymi NFZ, przyjmując jednocześnie konserwatywne podejście w świetle rozbieżności z opiniami ekspertów, które wskazywały na ewentualnie mniejsze liczby pacjentów (zakres danych wskazywanych przez ekspertów był szeroki). Należy jednak podkreślić, że przeprowadzono analizy wrażliwości, które pozwalają na obliczenie wyników analizy BIA z uwzględnieniem niepewności danych dotyczących liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML. Wartości uwzględnione w scenariuszu minimalnym analizy (uwzględniającym zapadalność na AML na podstawie opinii ekspertów) są zbliżone do wartości wskazanych przez analityków AOTMiT.</p> <p>Analitycy AOTMiT wskazali również na zawyżenie odsetka pacjentów z AML w wieku 75 lat i powyżej. W analizie uwzględniono wartość na poziomie 30,3%, natomiast według analityków AOTMiT wartość ta powinna wynosić 23,29%. Należy podkreślić, że również ten parametr został przetestowany w analizie wrażliwości, w której przyjęto, że pacjenci w wieku 75 lat i powyżej stanowią 20% spośród pacjentów z AML. Zatem wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet obejmują swoim zakresem wielkość populacji zbliżoną do tej zgodniej z parametrami wskazanymi w analizie weryfikacyjnej w scenariuszu minimalnym analizy.</p>
AWA rozdz. 6.4, str. 72	<p><u>Dotyczy: nieuwzględnienia wszystkich komparatorów w analizie wpływu na budżet</u></p> <p>W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono odsetek pacjentów UNFIT kwalifikujących się do leczenia AZA. W analizie przyjęto, że AZA jako najskuteczniejsze leczenie możliwe do zastosowania jest terapią z wyboru u pacjentów UNFIT, natomiast leczenie z zastosowaniem LDAC lub innej terapii stosuje się u pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie AZA. W związku z tym w przypadku refundacji ze środków publicznych preparatu Venclyxto® w połączeniu z AZA pacjenci, u których nie jest możliwe zastosowanie AZA również nie będą mogli stosować schematu VEN + AZA i w związku z tym nie stanowią oni populacji docelowej przeprowadzonej analizy i w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują AZA.</p> <p>Zgodnie z przedstawionymi w AWA założeniami Agencji, w I roku refundacji wenetoklaksu 43% pacjentów spośród obecnie stosujących LDAC będzie przechodziło na VEN+AZA (spadek udziałów z 17,68% na 10%), natomiast w II roku refundacji – 72% (spadek udziałów z 17,68% na 5%). W odniesieniu do BSC, w I i II roku refundacji zastępowanie BSC przez VEN+AZA obejmowałoby 44% chorych (spadek udziałów z 16% na 9%). Powyższe odsetki stanowią założenia własne Agencji, a ich źródło pozostaje nieznanne. Prosimy o uzupełnienie źródła oszacowań.</p> <p>W przedstawionych opiniach ekspertów klinicznych (AWA, Rozdz. 3.4.2 str. 36, Tab. 25), brak jest jakichkolwiek danych lub dowodów świadczących, że ankietowanym ekspertom zadano pytanie nt. zastępowania poszczególnych opcji terapeutycznych przez wenetoklaks z azacytydyną w obecnej sytuacji refundacyjnej. Brak jest także wyjaśnień dotyczących udziałów poszczególnych udziałów w kolejnych latach.</p>

	Szczegółowa dyskusja nt. komparatorów przedstawiona została we wcześniejszej części pisma.
Rozdz. 6.3.3, str. 76	<b><u>Dotyczy: zawyżenie oszacowanych wydatków w analizie wpływu na budżet</u></b>  Oszacowania przeprowadzone przez analityków AOTMiT w przypadku uwzględnienia prezentowanych w analizie weryfikacyjnej danych demograficznych wskazują, że faktyczne wydatki inkrementalne w związku z refundacją preparatu Venclxyto® we wnioskowanym wskazaniu będą prawdopodobnie niższe od wydatków inkrementalnych oszacowanych w ramach analizy wpływu na budżet. Sytuacja ta utrzymuje się również po uwzględnieniu dodatkowych, tańszych terapii jako terapie alternatywne. <b>Zatem należy przyjąć, że wyniki prezentowane w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet mają charakter konserwatywny i prezentują maksymalny wzrost wydatków jaki może nastąpić w przypadku refundacji schematu VEN+AZA.</b>

\* 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.

<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.)

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

<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.

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<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.