

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.15.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (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 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.

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:

Robert Plisko

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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

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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022, poz. 2561 z późn. zm.)

³ 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 2022, poz. 2561 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561 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.

Współwłaściciel firmy zajmującej się opracowywaniem raportu HTA dla firmy Beigene dotyczącego objęcia refundacją zanabrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

13.07.2023



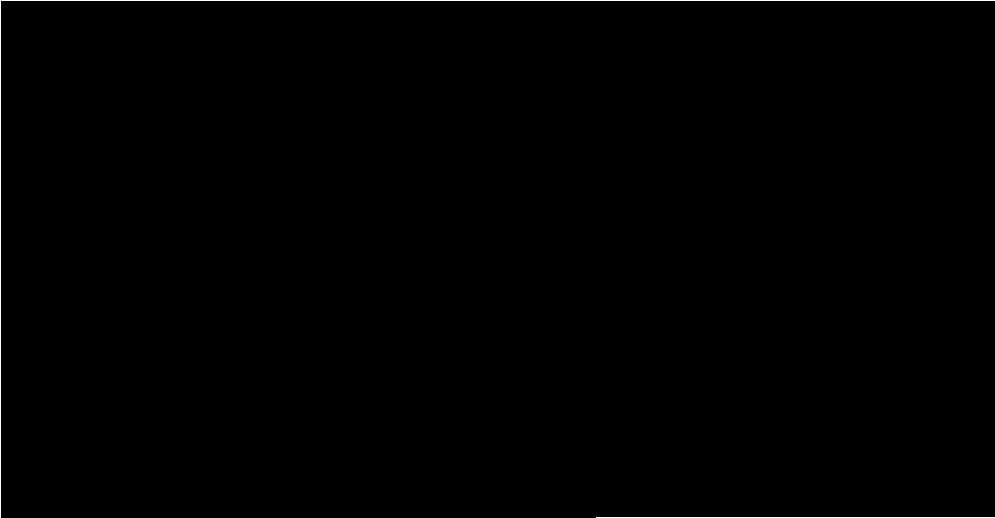
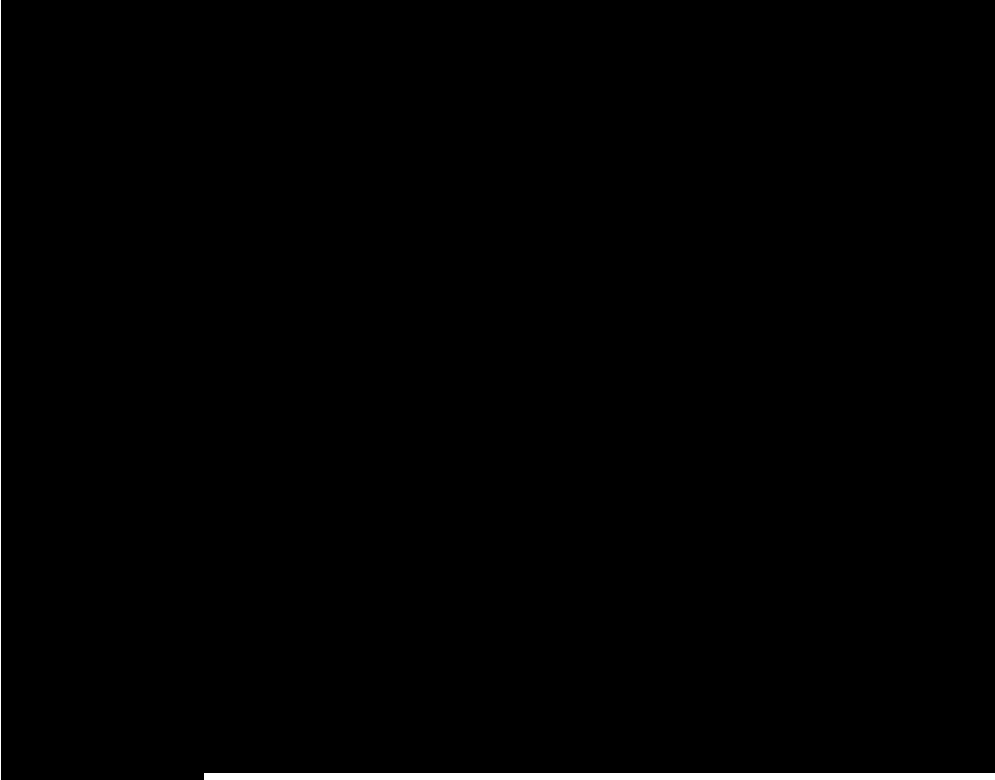
Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 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

13.07.2023



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.6, tab.10, str. 26-27; Rozdz. 4.1.3.2, str. 38, tab. 73, str. 92	<p>Dotyczy: Brak porównania z opcjami takimi jak: terapia złożona z chlorambucylu z obinutuzumabem, chlorambucyl w monoterapii, cyklofosfamid w monoterapii</p>  

Rozdz.
4.1.3.2, str.36

Dotyczy: Braku możliwości wnioskowania na podstawie oceny OS w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic dla porównania ocenianej interwencji z komparatorami w zakresie ww. punktu końcowego.

Rozdz.
4.1.3.2, str.
36-37,
Rozdz. 4.1.4,
str. 38

Odpowiedź: Dostępne analizy cząstkowe dla badania SEQUOIA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie długości przeżycia całkowitego pomiędzy zanubrutynibem a komparatorami. Przyczyną tego stanu najpewniej jest zbyt krótki okres obserwacji (wynoszący 33,5 mies.) oraz fakt, że populacja uczestnicząca w badaniu SEQUOIA cechuje się stosunkowo dobrym rokowaniem. Dostępne dane wskazują bowiem, że śmiertelność w pierwszych latach terapii związana jest z innymi czynnikami niż PBL. Potwierdzają to m.in. wyniki badań klinicznych, w tym CLL11 oraz CLL14. W badaniu CLL11 różnicę w śmiertelności pomiędzy terapią złożoną z chlorambucylu i obinutuzumabu a schematem chlorambucyl z rytuksymabem potwierdzono dopiero po okresie obserwacji z medianą wynoszącą niespełna 60 mies., natomiast w momencie oceny wniosku różnica w przeżyciu całkowitym była nieistotna statystycznie. Podobnie miało to miejsce w badaniu CLL14, gdzie w momencie oceny wniosku różnica w przeżyciu całkowitym pomiędzy terapią złożoną z wenetoklaksu oraz obinutuzumabu a terapią złożoną z chlorambucylu oraz obinutuzumabu była również nieistotna statystycznie [5]. Co istotne nawet najnowsze wyniki badania CLL14, dla których mediana okresu obserwacji przekroczyła 65 mies., wskazują na brak istotnej statystycznie przewagi terapii złożonej z wenetoklaksu oraz obinutuzumabu nad terapią złożoną z chlorambucylu oraz obinutuzumabu [6].

Ponadto należy mieć świadomość, że ocena OS w populacjach uprzednio nieleczonych może być obciążona niepewnością, wynikającą z konieczności zastosowania kolejnych opcji terapeutycznych w związku z wystąpieniem progresji, a także obecnością *cross-over*, która w wielu badaniach wprowadzana jest głównie z uwagi na aspekty etyczne [7].

Z tego względu w populacji uprzednio nieleczonych z PBL, z uwagi na jej charakterystykę, a także ograniczenia związane z interpretacją OS,

szczególnym typem porównania pośredniego, którego celem - zgodnie z opracowaniem AOTMiT nt. porównań pośrednich - „jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora [11].”

[REDACTED]

Dotyczy: Uwzględnienia w MAIC populacji z del17 („randomizacja nie obejmowała pacjentów z del17p, co może wpływać na wiarygodność skumulowanych wyników.”)

Odpowiedź: W sposób jednoznaczny należy podkreślić, że **uwzględnienie w MAIC [REDACTED] danych dla populacji z del17p z nierandomizowanej części badania SEQUOIA nie obniża wiarygodności przedstawionych wyników.**

[REDACTED]

[REDACTED]

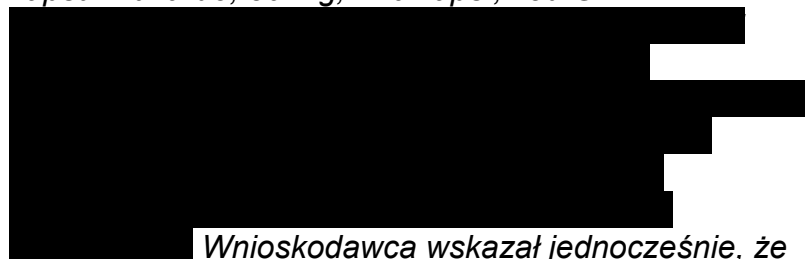
	<p><u>Podsumowując uwaga analityków AOTMiT nie znajduje uzasadnienia z metodologicznego punktu widzenia i nie powinna być postrzegana jako ograniczenie przedłożonych wyników.</u></p>
<p>Rozdz. 9 i Rozdz. 10, str. 110 - 112</p>	<p>Dotyczy: sposobu prezentacji danych nt. statusu refundacyjnego zanubrutynibu (Brukina) w terapii PBL.</p> <p>Odpowiedź: W odniesieniu do danych przedstawionych w rozdz. 9 i 10 AWA – „Przegląd rekomendacji refundacyjnych” oraz „Warunki objęcia refundacją w innych państwach”, sposób przedstawienia informacji w rozdz. 9 może wprowadzać w błąd odbiorcę AWA co do zakresu wydanych rekomendacji i ich brzmienia, a w rozdz.10 ww. AWA występują nieścisłości w zakresie objęcia leku Brukina refundacją. W związku z tym uprzejmie proszę o poprawienie informacji w następujących rozdz.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Rozdz. 9, Tabela 83. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Brukina”: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Proszę usunąć odniesienie do decyzji o wczesnym dostępie HAS 2023</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uzasadnienie: Decyzje cytowane w analizie AOTM dotyczące HAS połączyły ze sobą i traktują jako tożsame rekomendacje wydane w trybie "standardowej" procedury refundacyjnej oraz procedury "wczesnego dostępu", która jest procesem szczególnym, regulowanym specyficznymi i właściwymi tylko sobie procedurami. Powoduje to nieuzasadnione połączenie w jedno dwóch niezależnych i całkowicie różnych trybów refundacji – standardowego oraz szczególnego (wyjątkowego). Takie przedstawienie danych w AWA sprawia wrażenie, iż we Francji wydano negatywne rekomendacje dla finansowania terapii lekiem Brukina w PBL, co nie jest prawdą. Do chwili obecnej we Francji nie wydano żadnej rekomendacji w ramach standardowego procesu refundacji leku Brukina w PBL; proces refundacyjny w tym zakresie jest nadal w toku. <u>Co więcej, do tej pory BeiGene nie otrzymał żadnych negatywnych decyzji refundacyjnych dla Brukina w PBL.</u> ○ <u>Uprzejma prośba o zastąpienie umieszczonego w AWA tekstu z rozdz. 9</u>: “W ramach tzw. szybkiej oceny NCPE wskazało, że nie jest zalecana pełna ocena HTA oraz odrzuciło wnioski o refundację leku Brukina ze

względu na zaproponowaną cenę,” **tekstem:** *“W ramach tzw. szybkiej oceny agencji NCPE, która jest opiniodawczo-doradczą jednostką, wskazało, że nie jest zalecana pełna ocena HTA ze względu na to, że w Szybkim Przeglądzie przedstawiono wystarczającą ilość informacji, w związku z czym bardziej szczegółowa ocena (pełna ocena technologii medycznych) nie jest potrzebna. Agencja NCPE zaleca, aby zanubrutynib nie został objęty refundacją we wnioskowanej cenie. Aczkolwiek nie oznacza to negatywnej decyzji refundacyjnej; proces refundacji i negocjacje są w toku”.*

- Uzasadnienie: NCPE nie ma uprawnień do odrzucenia wniosku refundacyjnego, podobnie jak AOTM nie ma takich uprawnień. NCPE jest organem rekomendującym, którego oceny są uwzględniane w procesie podejmowania decyzji o refundacji. Użycie terminu "odrzuć" jest mylące i powoduje, że czytelnik zakłada, że podjęto negatywną decyzję o refundacji, co nie jest prawdą.
- “Rozdz. 10, Tabela 84. Warunki objęcia refundacją w innych państwach” i tekst, który następuje po Tabeli:
 - **zastępując Tabelę 84 poniższą tabelą zatytułowaną "Tabela 84 zastępcza"**, tak aby terminologia opisująca status refundacji była spójna, używając jedynie "nierefundowany" i "refundowany"
 - Uzasadnienie: gdy termin "nierefundowany" jest używany w tym samym kontekście co terminy "refundowany" i "nie dotyczy", jego użycie sugeruje, że wniosek został złożony i odrzucony (tj. "nierefundowany").

Dodatkowo uprzejmie proszę o zmianę opisu tekstowego na zaproponowany poniżej zastępując dotychczasowy:

- **zastępując tekst**, „Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach wniosku i zaktualizowanej APD lek Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN:



Wnioskodawca wskazał jednocześnie, że w większości analizowanych agencji HTA trwają prace nad przygotowaniem rekomendacji w sprawie finansowania zanubrutynibu u pacjentów z PBL.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej, **tekstem**, „Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112

Wnioskodawca wskazał jednocześnie, że w większości agencji HTA występujących w powyższej tabeli trwają prace nad przygotowaniem rekomendacji w sprawie finansowania zanubrutynibu u pacjentów z PBL. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.”

- Uzasadnienie:

Tabela 84 zastępcza

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumen ty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			

Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Piśmiennictwo

3. EMA. (2022) Assessment report. Brukinsa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf (16.12.2022).

4. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, i in. (2015) Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 373(25):2425–2437.

5. AOTMiT. (2020) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclyxto_PBL.pdf.

6. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, i in. (2022) S148: VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 5-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY. *HemaSphere* 6:49–50.

7. Beauchemin C, Johnston JB, Lapiere ME, i in. (2015) Relationship between Progression-Free Survival and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Literature-Based Analysis. *Curr. Oncol.* 22(3):148–156.

8. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.

9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, i in. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.

10. Baculea S, Horsburgh S, Chadda S. (2019) Progression-free survival predicts overall survival in frontline CLL. *EHA Libr.* (PF389):.

11. AOTMiT. (2019) Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod. Dostęp: <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%C5%9Brednie%20w%20analizach%20kliniknych%20oceniaynych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20prze%C4%85d%20i%20opis%20zastosowanych%20metod.pdf>.

12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2021000074> (16.2.2023).
13. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), v 3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/#>.

* 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)

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

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