

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Venclyxto[®] (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.16.2023.4.MC

Kraków, czerwiec 2023

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.16.2023.4.MC I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

Ad. Uwagi do całości analiz. Uwaga 1.

UWAGA AOTMIT:

1. Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy, na etapie doboru komparatora należy uwzględnić wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W związku z tym, oprócz komparatora uwzględnionego w analizach wnioskodawcy, tj. akalabrutynib, ibrutynib, FCR oraz BR, wśród komparatorów powinien znaleźć się również finansowany ze środków publicznych oraz zalecany w wytycznych klinicznych schemat leczenia RCD. W związku z powyższym analizy wnioskodawcy nie spełniają wymagań zawartych w § 4 ust. 3 pkt 1 i 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1-7 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1 pkt 3 i 6 Rozporządzenia.

ODPOWIEDŹ INAR:

Aktualnie we wszystkich zidentyfikowanych zagranicznych wytycznych klinicznych tj. rekomendacjach NCCN 2023 [1], FILO 2023 [2], ONKOPEdia 2023 [3] jak również BHS 2022 [4] brak jest rekomendacji do stosowania wskazanego schematu w leczeniu przeciwbiałaczkowym I linii PBL. Jedynie w polskich wytycznych PTHIT i PALG-CLL 2016 [5] oraz PTHIT i PALG-CLL 2021 [6] można odnaleźć informacje o zaleceniach odnośnie do stosowania tegoż schematu jednakże tylko i wyłącznie jako leczenia dedykowanego chorym, u których stwierdzono obecność cytopenii autoimmunologicznych. Wytyczne PTHIT jednoznacznie wskazują, iż:

„Leczenie cytopenii autoimmunologicznych powinno się odbywać z wykorzystaniem schematu RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon)” (PTHIT 2016)

oraz

„The RCD regimen (rituximab, cyclophosphamide, dexamethasone) should be used in the treatment of autoimmune cytopenias” (PTHIT 2021)

Zatem leczenie schematem RCD zalecane jest wyłącznie przez wytyczne grupy PTHIT/PALG-CLL i dedykowane chorym z obecnością cytopenii autoimmunologicznych.

Co więcej, opublikowany przez Tryc-Szponder 2022 [8] przegląd literatury poświęcony m.in. leczeniu cytopenii autoimmunologicznych u pacjentów z CLL wskazuje, iż schematy RCD oraz R-CVP¹ były uprzednio (historycznie) stosowane w leczeniu z uwagi na wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (~90%), która utrzymywała się nawet do 24 miesięcy [9-11] jednakże obecnie zaleca się terapię kortykosteroidami a dopiero w przypadku oporności (braku odpowiedzi na kortykosteroidy) leczenie rytuksymabem lub schematem RCD [8].

Warto również dodać, iż zgodnie z danymi literaturowymi, częstość występowania cytopenii autoimmunologicznych wśród chorych z CLL szacuje się na c.10%. Co również ważne, do wystąpienia cytopenii autoimmunologicznych może dojść na każdym etapie procesu chorobowego, a zastosowanie leczenia przeciwbiałaczkowego zwiększa prawdopodobieństwo występowania tego zjawiska. Zatem biorąc pod

¹ Schemat składający się z rytuksymabu, winkrystyny, cyklofosfamidu oraz prednizolonu

uwagę częstość występowania cytopenii autoimmunologicznych należy oczekiwać, iż, leczenie to dedykowane będzie niewielkiej liczbie chorych [8].

Ponadto biorąc pod uwagę bezpieczeństwo leczenia GKS (w tym również deksametazonu) stosowanie tegoż schematu będzie dodatkowo ograniczone: zgodnie z opinią prof. Hus [7] kortykosteroidy zwiększają ryzyko immunosupresji, stąd schematy je zawierające nie stanowią preferowanych opcji terapeutycznych.

Podsumowując, schemat RCD nie jest zalecanym leczeniem przeciwbiałaczkowym w żadnych aktualnych zagranicznych wytycznych klinicznych. Zalecany jest co prawda przez polskie wytyczne jako opcja terapeutyczna w przypadku chorych z uprzednio nieleczoną PBL z obecnością delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, dotyczy jednak jedynie niewielkiej liczebnie grupy chorych, kwalifikujących się do leczenia CLL, u których stwierdzono obecność cytopenii autoimmunologicznych. Zatem nie można uznać, iż schemat RCD stanowi odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji w rozumieniu komparatora jako technologii najczęściej stosowanej/najsukuczniejszej w świetle dostępności skuteczniejszych, preferowanych opcji terapeutycznych (szczególnie u chorych określanych jako „fit”) tj. immunochemioterapii i inhibitorów BTK (IBR, AKAL).

Ad. Uwagi do całości analiz. Uwaga 2.

UWAGA AOTMIT:

2. *AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4. ust.1 pkt 4 lit a Rozporządzenia). W szczególności przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną stosowania ocenianej interwencji w populacji pacjentów bez chorób towarzyszących oraz ze stwierdzoną delecją 17p/mutacją w genie *TP53*, w której zgodnie z treścią projektu proponowanego programu lekowego stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem ma być refundowane.*

ODPOWIEDŹ INAR:

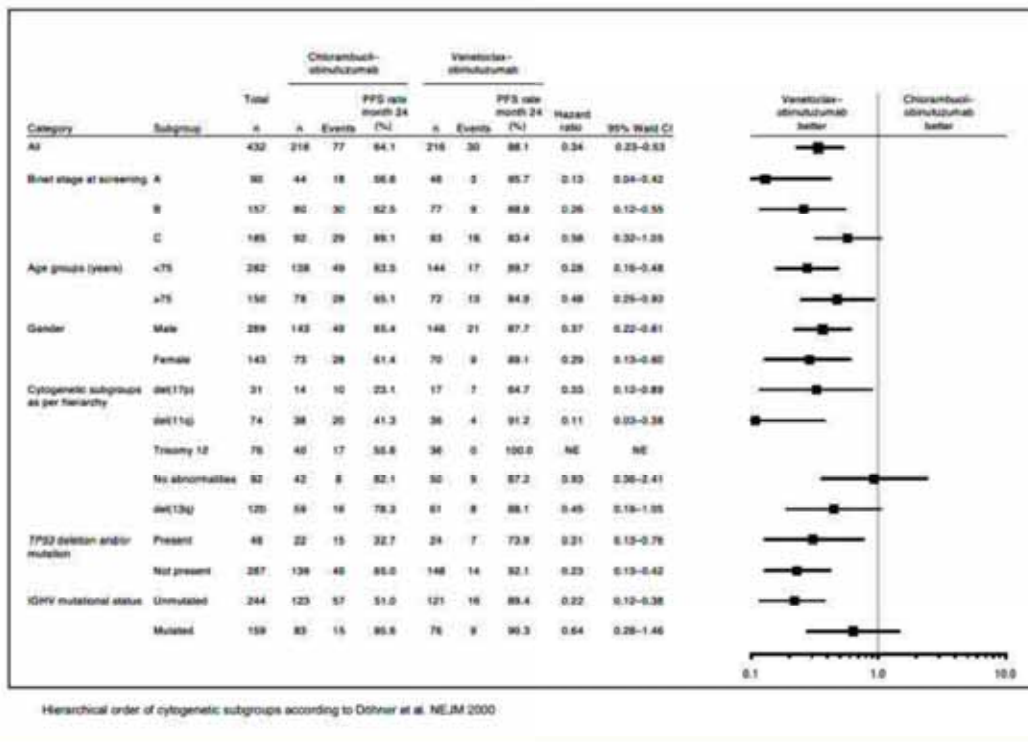
Brak danych dotyczących skuteczności VEN+OBI w podgrupie pacjentów z delecją 17p/mutacją *TP53* w próbie klinicznej *GAIA/CLL13*, wynika z faktu, iż w jednym z ramion terapeutycznych w badaniu stosowana jest immunochemioterapia tj. SCIT (stanowiąca aktualnie standard postępowania w leczeniu tej grupy chorych (populacja fit)). W związku z powyższym pacjenci z delecją 17p/mutacją *TP53* nie mogli zostać włączeni do badania, ze względu na ryzyko, iż w przypadku przydziału do grupy przyjmującej SCIT leczenie to okaże się dla nich nieskuteczne. Zatem ze względów etycznych (brak zapewnienia optymalnej terapii tym chorym) kryterium wykluczającym chorych z badania *GAIA/CLL13* było występowanie delecji 17p/mutacji *TP53*.

Dotychczas przeprowadzono liczne obserwacje (prospektywne oraz retrospektywne badania kliniczne) dostarczające wiarygodnych dowodów naukowych wskazujących, iż chorzy obciążeni mutacją *TP53*/delecją 17p cechują się niewielką i zarazem płytką odpowiedzią na leczenie analogami puryn (fludarabina, kładrybina, schematy FCR/CCR) [6].

Dane literaturowe wskazują, iż odpowiedź na leczenie chorych z del 17p jest gorsza, mediana PFS w tej grupie chorych wynosi zaledwie 12 miesięcy, a w całej populacji chorych na PBL 51,8 miesiąca [5]. Analiza wieloczynnikowa danych z badania *CLL8* wskazała, iż zarówno obecność del17p oraz mutacji *TP53* stanowi negatywny czynnik prognostyczny dla ryzyka progresji (HR>2) oraz zgonu (HR>2) [12, 13].

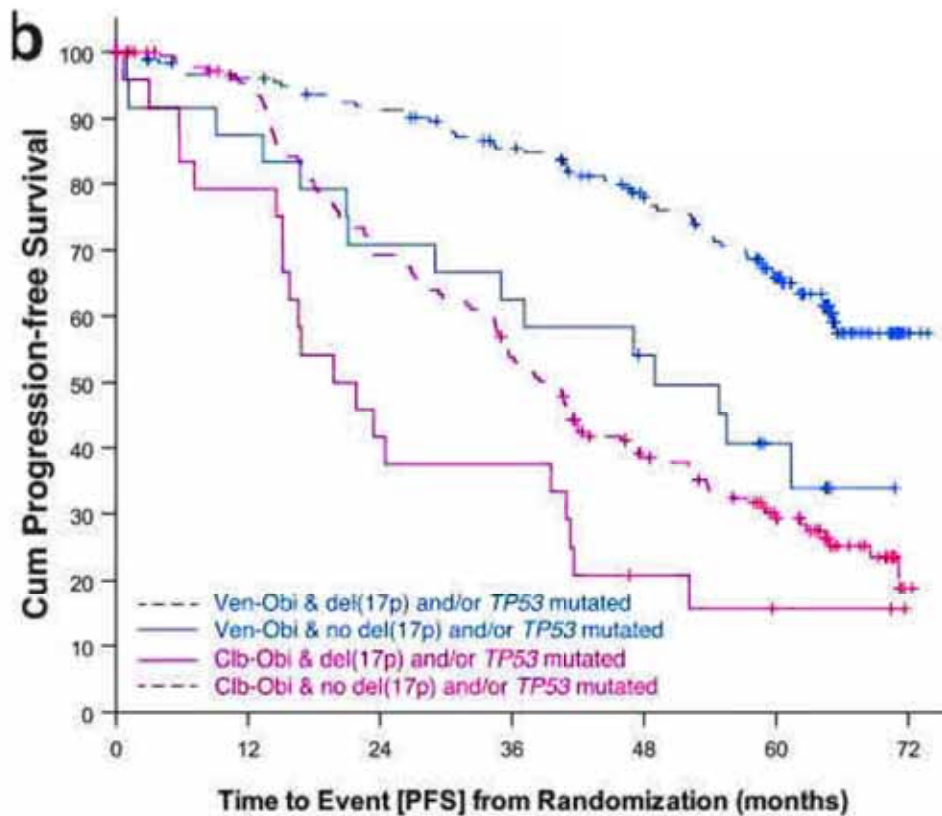
Danych na temat skuteczności schematu VEN+OBI w grupie pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL z towarzyszącą delecją 17p/mutacją *TP53* dostarczyło pilotażowe randomizowane badanie kliniczne

o akronimie *CLL14*. Do badania włączono również chorych z delecją 17p i/lub mutacją *TP53*, których udział wynosił 12% oraz 11,5%, odpowiednio dla VEN+OBI oraz CHLO+OBI. W badaniu tym wykazano, iż schemat VEN + OBI jest opcją terapeutyczną o wysokim potencjale działania przeciwbiałaczkowego, która pozwalała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości chorych (84,7%), w tym u 49,5% odpowiedź ta miała charakter całkowity. Ponadto w grupie VEN + OBI ponad 2-krotnie częściej niż w przypadku podania CHLO+OBI uzyskano negatywizację minimalnej choroby resztkowej, która to stanowi obecnie uznawany surogat dla PFS. Co istotne w badaniu wykazano, iż korzyści wyrażające się jako PFS związane ze stosowaniem VEN+OBI w porównaniu do CHLO+OBI obserwowano we wszystkich ocenianych podgrupach pacjentów, w tym pacjentów wysokiego ryzyka z delecją 17p i (lub) mutacją *TP53* i (lub) niezmutowanym genem *IgHV* [14, 15] [Rysunek 1].



Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od występowania/braku czynników prognostycznych w tym del17p oraz mutacji *TP53*: VEN+OBI vs CHLO+OBI, *CLL14* [14]

Wyniki tego samego badania [16] dla 5-letniej obserwacji wskazują, iż trend w kierunku istotnie lepszych wskaźników PFS dla populacji chorych z delecją 17p/ i/lub mutacją *TP53* w przypadku chorych przyjmujących VEN+OBI względem CHLO+OBI utrzymywał się. 5-letni wskaźnik PFS w ramieniu interwencji wynosił 40,6% w porównaniu do wskaźnika dla CHLO+OBI wynoszącego jedynie 15,6%. Hazard względny dla tego porównania i punktu końcowego wynosił 0,40 (95% CI: 0,24; 0,94), wskazując, iż pomimo występowania del17p/mutacji *TP53* leczenie VEN+OBI cechowało się istotnie lepszą skutecznością względem CHLO+OBI [Rysunek 2].



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji z obecnością / brakiem delecji 17p/ i lub mutacji *TP53*, VEN+OBI vs CHLO+OBI, *CLL14* [16]

Podobne wnioski wyciągnęli autorzy badania I fazy oceniającego skuteczność VEN+OBI w leczeniu chorych z CLL (do badania włączono także chorych z del17 i/lub mutacją *TP53*) wskazując, iż podanie VEN+OBI wiązało się z uzyskaniem zbliżonych odsetków odpowiedzi na leczenie jak również negatywizacji minimalnej choroby resztkowej bez względu na status cytogenetyczny chorych (w tym obecności del17p/ i/lub mutacji *TP53*) [17].

Podsumowując, pomimo braku danych dotyczących skuteczności klinicznej VEN+OBI w subpopulacji chorych z del17 i/lub mutacją *TP53*, której nie uwzględniono w badaniu dotyczącym populacji pacjentów z PBL bez chorób współistniejących z powodów etycznych, istnieją wiarygodne dane kliniczne wskazujące, iż schemat VEN+OBI stosowany jako leczenie I linii CLL jest terapią o udowodnionej skuteczności bez względu na ryzyko cytogenetyczne chorych. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych [1-4, 6] gdzie wskazuje się, iż leczenie VEN+OBI zalecane jest niezależnie od statusu delecji 17p/ mutacji *TP53* tak jak ma to miejsce w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.79.

Ad. Uwagi pozostałe.**UWAGA AOTMiT:**

1. Przegląd analizy klinicznej (AKL) nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:
 - a. Yair Herishanu, Neta Goldschmidt, Gilad Itchaki, Itai Levi, Ariel Aviv, Riva Fineman, Najib Dally, Tamar Tadmor, Rosa Ruchlemer, Uri Abadi, Lev Shvidel, Andrei Braester, Raanan Cohen, Neta Frankel, Keren Ofek, Jenia Berelovich, Moshe Grunspan, Ohad Benjamini; Real-World Efficacy of Venetoclax-Based Regimens in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in Israel: A Multicenter Prospective Study. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 3727. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146504>
 - b. Caridà, G.; Ciliberto, D.; Pelaia, G.; Staropoli, N.; Siciliano, M. A.; Calandrucchio, N. D.; Toscano, R.; Rossi, M.: P637: FRONTLINE THERAPY CLL WITHOUT 17P DEL/P53 ABERRATIONS: SYSTEMATIC REVIEW AND BAYESIAN NETWORK META-ANALYSIS. *HemaSphere* 6():p 535-536, June 2022. DOI: 10.1097/01.HS9.0000845432.57626.72
 - c. Poojee Sudhapalli, Marjanne Piena, Athina Palaka, Anthony Mato, Gijs van de Wetering, Beenish Manzoor, Kavita Sail: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS COMPARING THERAPIES FOR TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, (Abstract release date: 05/14/20) *EHA Library. Sail K. 06/12/2020; 294643; EP725*
 - d. Samuels C, Abbott D, Niemiec S, Tobin J, Falco A, Halsema K, Kamdar M. Evaluation and associated risk factors for neutropenia with venetoclax and obinutuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 May;5(5):e1505. doi: 10.1002/cnr.21505.
 - e. Marchetti, M.; Rivela, P.; Bertassello, C.; Canicatti, M. Comparative Clinical Value of Pharmacologic Therapies for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: An Umbrella Analysis. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1868. <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/7/1868>

ODPOWIEDŹ INAR:**Żadna z przytoczonych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia do Analizy Klinicznej.**

Praca *Herishanu et al. 2021a* nie spełniała kryterium włączenia w zakresie interwencji ocenianej, ze względu na fakt, iż do badania włączono również chorych przyjmujących inne schematy leczenia (VEN+R). Ponadto, chorzy włączeni do badania otrzymywali ww. terapie w ramach I/kolejnych linii leczenia. Co więcej, nie podano informacji pozwalających na określenie stopnia współchorobowości tj. wskaźnika CIRS/CrCL. Dodatkowo, publikacja nie spełniała kryterium włączenia w zakresie statusu publikacji (poster konferencyjny).

Przegląd systematyczny *Carida et al. 2022a* nie spełniał kryterium włączenia w zakresie statusu publikacji (poster konferencyjny). Autorzy nie podali co prawda źródła danych odnoszących się do skuteczności interwencji VEN + OBI włączonych do niniejszego przeglądu, jednakże można domniemywać, iż dane przedstawione w niniejszej pracy dotyczą populacji z badania *GAIA/CLL13*.

Przegląd systematyczny *Sudhapalli et al. 2020a* nie spełniał kryterium włączenia w zakresie populacji: nie przedstawiono danych dla schematu VEN+OBI w populacji fit. Dodatkowo, publikacja nie spełniała kryterium włączenia w zakresie statusu publikacji (poster konferencyjny).

Badanie *Samuels et al. 2022* stanowiące retrospektywne badanie obserwacyjne nie spełniało co najmniej jednego kryterium włączenia w zakresie populacji. Publikacja dotyczyła populacji mieszanej tj. chorych

stosujących VEN+OBI zarówno pierwszej (~64%) jak i kolejnej linii leczenia CLL (~36%), ponadto do badania włączano chorych określanych jako unfit (chorzy starsi, mediana CIRS 12 [5-22]).

Przegląd systematyczny *Marchetti et al. 2022* nie spełniał kryterium włączenia w zakresie populacji (pacjenci fit). Publikacja dotyczyła przeglądu istniejących metaanaliz/publikacji oceniających efektywność leczenia I linii CLL w populacji ogółem (bez względu na status chorób współistniejących). Nie przedstawiono danych dla VEN+OBI w populacji fit.

UWAGA AOTMiT:

2. W Analizie Klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono źródła wyliczeń HR, OR i NNT dla punktów końcowych obejmujących badanie CLL13, jak również wyników dla wybranych punktów końcowych w podziale na subpopulacje ≤ 65 oraz >65 lat w grupie stosującej VEN+OBI (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

W ramach Piśmiennictwa do Analizy Klinicznej przesłano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dla ułatwienia poniżej przedstawiono nazwy plików zawierających ww. dane:

UWAGA AOTMiT:

3. Tabełaryczny opis badań klinicznych włączonych do Analizy Klinicznej wnioskodawcy nie obejmuje wszystkich kryteriów wykluczenia z badań (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Prezentując tabelarycznie charakterystyki badań włączonych do Analizy Klinicznej skupiono się na przedstawieniu najważniejszych (istotnych z punktu widzenia jednostki chorobowej oraz samego leczenia) kryteriów wykluczenia uczestników z badań. Brakujące kryteria wykluczenia z badań włączonych do Analizy Klinicznej przedstawiono tabelarycznie w Załączniku do niniejszego dokumentu.

UWAGA AOTMiT:

[REDAKTOWANE] Analiza Ekonomiczna (AE) wnioskodawcy nie zawiera oszacowań i kalkulacji, o których mowa w [REDAKTOWANE]

ODPOWIEDŹ INAR:

Założenie przyjęte w przedłożonej analizie ekonomicznej (a także w analizie wpływu na budżet) [REDAKTOWANE] jest zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań. [REDAKTOWANE]

Wychodząc jednak naprzeciw prośbie Agencji, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono dodatkowe obliczenia, w których uwzględniono [REDAKTOWANE] koszty jednostkowe leków zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.

Uwaga o niespełnieniu wymagań minimalnych odnosiła się tylko do analizy ekonomicznej pomijając analizę wpływu na budżet. W celu uczynienia analiz spójnymi, w ramach niniejszej odpowiedzi przedstawiono również wyniki dodatkowych obliczeń z analizy wpływu na budżet.

W ramach dodatkowych obliczeń uwzględniono ceny hurtowe, limity finansowania oraz urzędowe ceny zbytu.

Tabela 1 zestawia koszty jednostkowe leków oraz substancji czynnych. Przedstawiono koszty jednostkowe uwzględnione w analizie głównej oraz w obliczeniach dodatkowych. Zmianę kosztów jednostkowych przyjęto zarówno dla terapii pierwszej linii, jak i terapii drugiej linii.

Tabela 1. Koszty jednostkowe leków oraz substancji czynnych uwzględnione w analizie głównej oraz w obliczeniach dodatkowych.

Lek / substancja czynna	Wyjściowe koszty jednostkowe (analiza główna)	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks)				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Produkt leczniczy Gazyvaro (obinutuzumab)				
Gazyvaro, 1 000 mg, 1 fiol. po 40 ml	6 156,00 zł	11 502,00 zł	12 077,10 zł	12 077,10 zł
Produkt leczniczy Calquence (akalabrutynib)				
Calquence, 100 mg, 60 szt.	10 000,00 zł	24 840,00 zł	26 082,00 zł	26 082,00 zł
Produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib)				
Imbruvica, tabl. powł., 140 mg, 30 szt.	3 106,00 zł	10 908,00 zł	11 453,40 zł	8 164,80 zł
Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg, 90 szt.	9 318,00 zł	23 328,00 zł	24 494,40 zł	24 494,40 zł
Imbruvica, tabl. powł., 280 mg, 30 szt.	6 212,00 zł	21 816,00 zł	22 906,80 zł	16 329,60 zł
Imbruvica, tabl. powł., 420 mg, 30 szt.	9 318,00 zł	32 724,00 zł	34 360,20 zł	24 494,40 zł
Substancje wchodzące w skład immunochemioterapii				
bendamustyna	1,396 zł	1,676 zł	1,760 zł	1,760 zł
cyklofosfamid	0,030 zł	0,029 zł	0,030 zł	0,030 zł
fludarabina	8,159 zł	7,771 zł	8,159 zł	8,159 zł
rytuksymab	3,538 zł	4,763 zł	5,001 zł	5,001 zł

Tabela 2, Tabela 5 oraz Tabela 8 prezentują wyniki analizy ekonomicznej [REDAKTOWANE] z uwzględnieniem odpowiednio, urzędowych cen zbytu, cen hurtowych oraz limitów finansowania. Przedstawiono wyniki dla analiz w formie analogicznej, jak zostało to przedstawione w analizie głównej, tj. przeprowadzono obliczenia dla następujących analiz:

- Analiza użyteczności kosztów dla porównania VEN+OBI vs FCR i vs BR:

Obliczenia wskazały, że schemat VEN+OBI jest terapią tańszą i bardziej skuteczną w porównaniu z FCR i BR.

Tabela 3, Tabela 6 oraz Tabela 9 prezentują wyniki analizy wpływu na budżet w horyzoncie 2-letnim, z uwzględnieniem odpowiednio, urzędowych cen zbytu, cen hurtowych oraz limitów finansowania. Tabela 4, Tabela 7 oraz Tabela 10

Tabela 2. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem kosztów leków na poziomie urzędowych cen zbytu

Schemat leczenia	Koszt łączny [PLN]	QALY łącznie	Różnica kosztów vs VEN+OBI [PLN]	Różnica QALY vs VEN+OBI	Wynik / interpretacja wyniku*	Cena progowa produktu leczniczego Venclyxto
Populacja ≤ 65. roku życia						
Analiza użyteczności kosztów						
VEN+OBI			-	-	-	-
FCR					VEN+OBI jest terapią tańszą i bardziej skuteczną	

Schemat leczenia	Koszt łączny [PLN]	QALY łącznie	Różnica kosztów vs VEN+OBI [PLN]	Różnica QALY vs VEN+OBI	Wynik / interpretacja wyniku*	Cena progowa produktu leczniczego Venclyxto
Populacja > 65. roku życia						
Analiza użyteczności kosztów						
VEN+OBI			-	-	-	-
BR						

* Wynikiem analizy użyteczności kosztów jest wartość współczynnika ICUR [PLN/QALY] (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność, ang. *incremental cost-utility ratio*);

Tabela 3. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem kosztów leków na poziomie urzędowych cen zbytu

Wariant analizy / składowa kosztu	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica (koszt inkrementalny)	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
VEN	32 763 774 zł	92 064 192 zł				

Tabela 4.

Tabela 7. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 8. Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED] z uwzględnieniem kosztów leków na poziomie limitów finansowania

Schemat leczenia	Koszt łączny [PLN]	QALY łącznie	Różnica kosztów vs VEN+OBI [PLN]	Różnica QALY vs VEN+OBI	Wynik / interpretacja wyniku*	Cena progowa produktu leczniczego Venclyxto
Populacja ≤ 65. roku życia						
Analiza użyteczności kosztów						
VEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	VEN+OBI jest terapią tańszą i bardziej skuteczną	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja > 65. roku życia						
Analiza użyteczności kosztów						
VEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	-
BR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat leczenia	Koszt łączny [PLN]	QALY łącznie	Różnica kosztów vs VEN+OBI [PLN]	Różnica QALY vs VEN+OBI	Wynik / interpretacja wyniku*	Cena progowa produktu leczniczego Venclixto

* Wynikiem analizy użyteczności kosztów jest wartość współczynnika ICUR [PLN/QALY] (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność, ang. *incremental cost-utility ratio*);

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem kosztów leków na poziomie limitów finansowania

Wariant analizy / składowa kosztu	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica (koszt inkrementalny)	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
VEN	34 359 560 zł	96 574 240 zł				

Tabela 10.

Wszystkie obliczenia, których wyniki zaprezentowano powyżej przeprowadzono w modelach / kalkulatorach (pliki Excel) załączonych do niniejszego dokumentu.

UWAGA AOTMI:

5. Wszystkie przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. ust. 2 Rozporządzenia). W szczególności m.in. w APD wnioskodawcy nie przedstawiono powyższych danych dla źródła nr 119.

ODPOWIEDŹ INAR:

Źródła informacji zawarte w analizach zostały ponownie sprawdzone pod kątem kompletności zapisu umożliwiającego ich poprawną identyfikację. Poza pozycją wskazaną powyżej (APD źródło numer 119) nie zidentyfikowano innych sytuacji, w których nie załączono źródła wykorzystanych danych/ bądź też źródło to zostało oznaczone w sposób niepełny/niekompletny.



ZAŁĄCZNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

REFERENCJE

1. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
2. <https://www.filo-leukemia.org/news/traitements/lle-les-recommandations-du-filo/>
3. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>
4. Walewska R., Parry-Jones N., Eyre TA et al. Guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *BJ Haem* 2022;197:544–557.
5. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, i wsp. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica*, 47 (2016): 169-183.
6. Hus I, Giannopoulos K, Jamrozik K, i wsp. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021, *Acta Haematologica Polonica* 2021 Number 5, Volume 52, pages 455–482.
7. Prof. Hus, Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i analiz wnioskodawcy Akalabrutynib - zlecenie 143/2021: OT.4231.45.2021.
8. Tryc-Szponder J., Joks M., Gil L., Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a growing challenge in targeted therapies? *Acta Haematol Pol* 2022;53(5):316-325.
9. Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, Johnson C, Caramanica A, Lebowicz Y, Patel D, Kohn N, Rai K. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jun;50(6):892-9. doi: 10.1080/10428190902887563.
10. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, Dulery R, Leleu X, Cazin B, Ysebaert L. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2011 Mar;25(3):473-8. doi: 10.1038/leu.2010.278.
11. Anne-Sophie Michallet, Julien Rossignol, Lucie Oberic, Muriel Picard, Audrey Garon, Christophe Willekens, Remy Dulery, Xavier Leleu, Bruno Cazin, Loic Ysebaert; Rituximab-Cyclophosphamide-Dexamethasone (RCD) Combination In the Management of Autoimmune Cytopenias Associated with Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Blood* 2010; 116 (21): 2451. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.2451.2451>
12. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016; 127(2): 208–215, doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
13. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1164–1174, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
14. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281.
15. ChPL dla produktu leczniczego Venclyxto®
16. Al-Sawaf, O., Zhang, C., Jin, H.Y. et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 14, 2147 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37648-w>.
17. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, Hillmen P, Rogers KA, Iyer SP, Quillet-Mary A, Ysebaert L, Walter HS, Verdugo M, Klein C, Huang H, i in. (2019) Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 133(26):2765–2775.