

## **Załącznik: Stanowisko Wnioskodawcy odnośnie poszczególnych uwag.**

### **Ad I.1**

Analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowany iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość.

### **Ad I.2.**

Analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowane ilorazy kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość. Wykonano również ranking CURów z uwzględnieniem wszystkich technologii opcjonalnych.

### **Ad I.3**

Analizę ekonomiczną uzupełniono o kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej do objęcia refundacją jest równy kosztowi technologii opcjonalnej już finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

### **Ad II.1.**

Analiza BIA zawiera rozdział „Scenariusz istniejący” (Rozdz. 3.1 str. 41) oraz założenia do scenariusza istniejącego (Rozdz. 2.6.1 str. 37), w których opisano aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oraz prognozy rocznych wydatków podmiotu przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 3 i 4 Rozporządzenia). Założenia scenariusza istniejącego opierają się na możliwie najbardziej aktualnych danych z NFZ o kosztach i oszacowaniach liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku i populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

### **Ad II.2.**

Wariant podstawowy uwzględniający oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku i populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej („leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosków”, § 6 ust. 1 pkt 3, 4, 5, 6 Rozporządzenia) został wykorzystany zarówno w scenariuszu istniejącym, którego założenia opisano powyżej, jak i w scenariuszu nowym (przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją) (Rozdz. 2.6.1 str. 37, Rozdz. 3.1 str. 41, Rozdz. 2.6.2 str. 37, Rozdz. 3.2 str. 49). Analiza we wszystkich wariantach bazuje na szacowaniu na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów.

W ramach oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana uwzględniono dane o chorobowości w CLL oraz odsetek chorych, którzy przystąpili do I linii leczenia (dane z rejestru brytyjskiego). Odsetek ten nakładany jest na wszystkich pacjentów zarejestrowanych w rejestrze, a zatem tych, którzy otrzymają leczenie chemioterapią, jak i tych, którzy zostaną poddani obserwacji, dlatego wydaje się zasadnym zastosowanie go na populację pacjentów z CLL wynikającą z chorobowości, w której uwzględniani są zarówno chorzy leczeni, jak i nie leczeni (Rozdz. 2.4.1.2.1 str. 16). Z kolei w ramach szacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku obliczenia oparto o dane z NFZ o pacjentach leczonych w CLL. Ponieważ dane te nie dotyczą wszystkich zarejestrowanych chorych, a wyłącznie chorych już leczonych i z uwagi na dostępność aktualnych danych o leczeniu chorych z CLL z trzech ośrodków terapii zdecydowano się przyjąć odsetki na podstawie analizy danych z ankiet z klinik. Należy podkreślić, że dotyczyły one już aktualnie leczonych chorych i miały na celu oszacowanie proporcji liczby chorych w kolejnych liniach leczenia.

[Redacted content]

### **Ad II.3.**

W analizie klinicznej leku wykazano dodatkowy efekt zdrowotny nad refundowanymi komparatorami metodą pośrednią (BR: MAIC i względem wyboru lekarza: metoda Buchera, MAIC). Obecnie stosowana terapia opiera się na lekach refundowanych w ramach chemioterapii, stosowanych w wielu różnych wskazaniach onkologicznych, m.in. także możliwych do zastosowania w CLL. Ponieważ jednak ibrutynib wykazuje większą skuteczność w porównaniu z tymi lekami, zawiera osobne wskazanie związane z terapią w CLL oraz jest lekiem o innym niż komparatory sposobie działania i innowacyjnym pod względem drogi podania, wnioskodawca wnioskował o odrębną grupę limitową.

### **W odniesieniu do pozostałych uwag:**

1. Obserwacja pacjentów, jako preferowany sposób postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, dotyczy okresu po rozpoznaniu CLL, a przed wdrożeniem 1. linii leczenia. Według opinii ekspertów wyrażonych na Spotkaniu Ekspertów CLL w Warszawie w dniu 30.10.2014 u pacjentów z nowo rozpoznanym CLL:
  - ok. 1/3 pacjentów nigdy nie będzie wymagała leczenia (tylko obserwacja),
  - 1/3 pacjentów może być poddanych obserwacji, ale w ciągu kilku lat będzie wymagała leczenia
  - ostatnia 1/3 wymaga leczenia od razu po postawieniu rozpoznania.

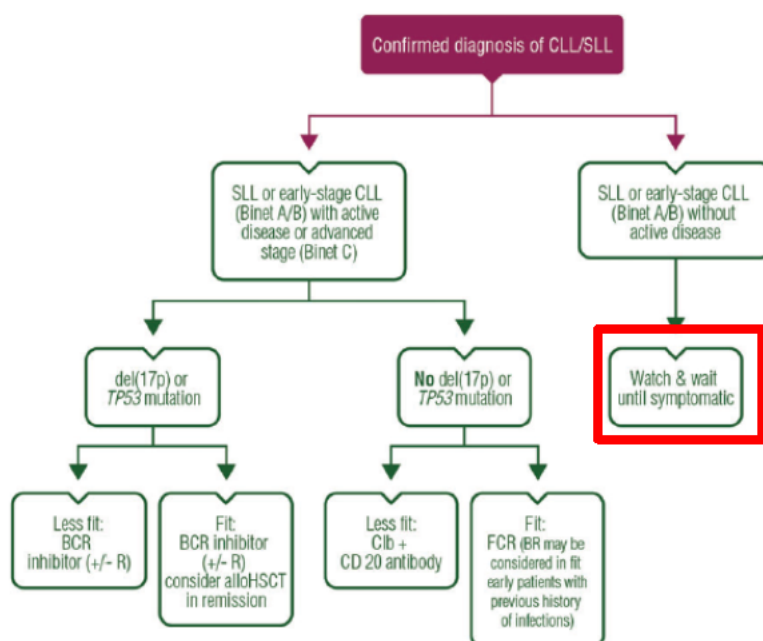
Nie kwestionujemy dużej roli obserwacji w strategii terapeutycznej CLL, ale wniosek refundacyjny dotyczy zupełnie innej grupy pacjentów – zdefiniowanej przez kryteria włączenia do Programu Lekowego. Są to pacjenci, dla których: (a) obserwacja nie jest już wystarczająca i wymagają aktywnego leczenia, (b) aktywne leczenie stosowane do tej pory okazało się nieskuteczne (oporność na leczenie lub szybki nawrót po leczeniu).

W analizie BIA zakładamy, że na poziomie II linii leczenia, spośród wymagających aktywnego leczenia, 40% będzie miało oporność lub szybki nawrót i otrzyma lek Imbruvica. Jeśli chory wymaga aktywnego leczenia, przeszedł już dwie linie leczenia i ma oporność lub szybki nawrót, a nie dostał w II linii leku Imbruvica, to konserwatywnie zakładamy, że dostanie go już w III linii (choć teoretycznie mógłby dostać go później). W analizie BIA nie analizujemy pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów wniosku refundacyjnego/programu lekowego, to znaczy takich, dla których obserwacja kliniczna jest odpowiednia.

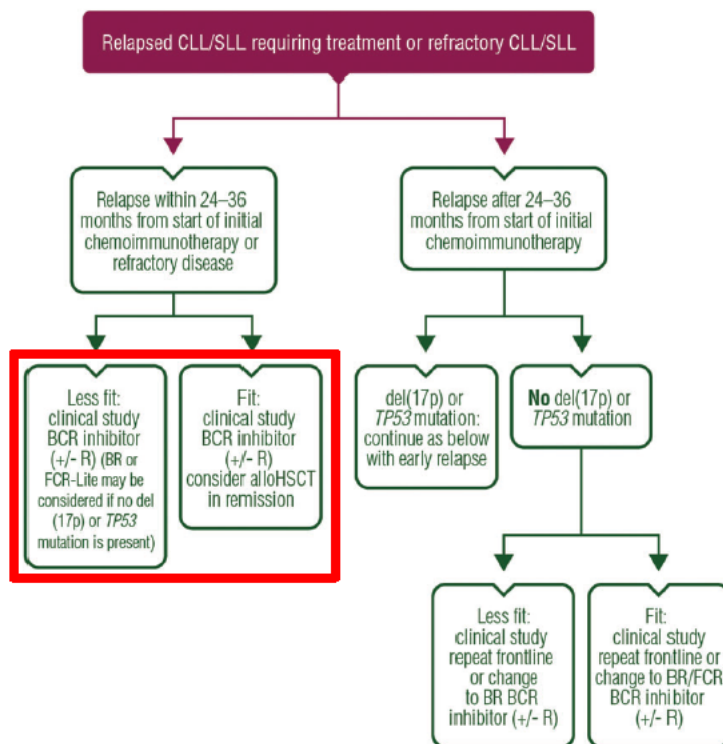
Pacjenci, u których leczenie I linii wiązało się z długą odpowiedzią na leczenie (czyli u których nie było szybkiego nawrotu, ok. 60% chorych w II linii) mogą powtórzyć poprzednią linię leczenia.

W tym kontekście „obserwacja” nie stanowi komparatora uzasadnionego klinicznie w postulowanej grupie pacjentów.

Poniższe schematy zaczerpnięto z wytycznych ESMO leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, z 2015 r. Wyraźnie widać, że obserwacja pacjentów (faza watch & wait until symptomatic) jest właściwa jedynie u pacjentów z nowo zdiagnozowaną białaczką bez symptomów choroby (Figure 1.), podczas gdy ibrutynib (BCR inhibitor) jest stosowany u innych grup pacjentów, w tym we wnioskowanym wskazaniu – u pacjentów z opornością lub szybkim nawrotem po uprzednio zastosowanym leczeniu (Figure 2.).



**Figure 1.** Front-line treatment. CLL, chronic lymphocytic leukaemia; SLL, small lymphocytic leukaemia; BCR, B-cell receptor; R, rituximab; alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; BR, bendamustine plus rituximab; Clb, chlorambucil.



**Figure 2.** Relapse treatment. CLL, chronic lymphocytic leukaemia; SLL, small lymphocytic leukaemia; BCR, B-cell receptor; R, rituximab; BR, bendamustine plus rituximab; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.

2. W analizie ekonomicznej przeprowadzono kalkulacje uwzględniające nowy obowiązujący próg opłacalności, wynoszący 125 955 zł.