

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.2.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica, Ibrutynib, kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137 w ramach programu lekowego: "Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)"

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. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

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:

Cezary Kiwała

Dotyczy wniosku/ów będącego/yh przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosek o objęcie refundacją leku **Imbruvica (ibrutynib)**, kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137, stosowanego w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Pracownik firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

08.04.2016. Cerony Uiveto

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer * (rozdziału , tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 13, 60, 73, 76, 81	<p>Zaimplementowany w modelach instrument dzielenia ryzyka (RSS) odpowiada zapisom propozycji RSS załącznika do wniosku refundacyjnego. RSS będzie polegał na tym, iż [REDACTED]</p>
Str. 34, 39, 44, 45	<p>Zwrócono uwagę na różne definicje odpowiedzi na leczenie (zgodnie z IWCLL 2008 lub z NCI-WG z 1996 r.). Różnice w definicji odpowiedzi na leczenie wynikają z obowiązujących w czasie projektowania badań wytycznych. Zmieniające się wytyczne nie mają natomiast wpływu na twardy punkt końcowy, jakim jest przeżycie całkowite i na jego podstawie także można wnioskować o wyższej skuteczności terapii ibrutynibem nad komparatorami.</p>
Str. 54, 57, 66, 69	<p>Model oparto na danych z możliwie najdłuższego okresu obserwacyjnego, w celu zwiększenia wiarygodności ekstrapolacji danych. Im dłuższy okres obserwacyjny tym mniejsze ryzyko błędu, co jest niezwykle istotne w przypadku modelowania ekonomicznego z długim horyzontem czasowym. Z tego względu w analizie ekonomicznej wykorzystano najnowsze dostępne dane, tj. dane z obserwacji 16-miesięcznej, podczas gdy pełnotekstowe dane pochodzą z obserwacji 9-miesięcznej. Mniejsza pula pacjentów na końcu krzywej Kaplana-Meiera jest zjawiskiem powszechnie obserwowanym. Zjawisko to wynika z utraty pacjentów z badania, ale też z faktu krótszej obserwacji pacjentów włączonych w późniejszym okresie trwania badania. Pacjenci do badania są włączani w różnych momentach trwania badania, co wynika z procesu rekrutacji pacjentów. W analizie ekonomicznej wykorzystano najnowsze dostępne dane, tak aby uzyskana wiarygodność oszacowań była możliwie największa.</p>
Str. 67	<p>Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o dane z wysokiej jakości badania klinicznego ibrutynibu. Dane dla komparatorów (BR i R-HDMP) pochodziły z badań jednoramiennych i były niskiej jakości. Zastosowano dostępne metody umożliwiające usunięcie heterogeniczności pomiędzy populacjami ibrutynibu i BR i porównanie ibrutynibu z BR. Do modelu</p>

	<p>wprowadzono dane o skuteczności odzwierciedlające praktykę kliniczną. Zastosowano też dostępne metody korekty efektu cross-over w celu zminimalizowania wpływu tego zjawiska na wyniki.</p>
Str. 66, 69	<p>Dane z obserwacji 16-miesięcznej zostały wykorzystane do oceny przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), czasu do wystąpienia odpowiedzi oraz odsetka odpowiedzi na leczenie. Dane z obserwacji 16-miesięcznej (abstrakt konferencyjny) nie zostały jeszcze opublikowane w formie pełnotekstowej. Wybór danych o odsetku odpowiedzi na leczenie z dłuższego okresu nie był podyktowany uzupełnianiem modelu bardziej korzystnymi wynikami, ale zwiększeniem wiarygodności ekstrapolacji danych i konsekwentnym wykorzystaniem danych z tego samego okresu obserwacyjnego jak dla PFS i OS. Zgodnie z danymi z publikacji Brown 2014 mediana czasu to uzyskania najlepszej odpowiedzi wynosiła 5 miesięcy z zakresem od 2 do 17 miesięcy, czego konsekwencją jest zwiększony odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową w analizie obejmującym dłuższy okres czasu niż w publikacji Byrd 2013. Jest to również zgodne z krzywą Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia odpowiedzi zamieszczoną w raporcie.</p> <p>Dodatkowo, wyniku wspomnianego abstraktu konferencyjnego opisano również w analizie klinicznej.</p>
Str. 56, 66, 69	<p>W analizie ekonomicznej wykorzystano punkty końcowe: czas wolny od progresji i odpowiedź na leczenie pochodzące z oceny badacza (o ile były dostępne). Dokonany wybór był motywowany celem analizy ekonomicznej, która ma ocenić efektywność kosztową leku w praktyce klinicznej. Ocena badacza bardziej niż ocena niezależnej komisji odzwierciedla praktykę kliniczną z uwagi, że decyzje o leczeniu i dalszym postępowaniu z pacjentem podejmował badacz. Pacjenci, którzy czasowo zaprzestawali leczenia ibrutynibem z powodu działań niepożądanych doświadczali powiększenia węzłów chłonnych. Zgodnie z oceną niezależnej komisji część z tych pacjentów była liczona jako pacjenci z progresją, mimo trwającej odpowiedzi na leczenie. W badaniu opisani pacjenci wracali do leczenia ibrutynibem i dalej uzyskiwali korzyść z leczenia, mimo iż niezależna komisja przypisała im status po progresji.</p> <p>Ponadto niezależna komisja wymagała, by odpowiedź na leczenie była udokumentowana przez kolejne wykonanie tomografii komputerowej. Części pacjentów nie wykonano kolejnego badania, co w ocenie niezależnej komisji dyskwalifikowało pacjenta z grupy z odpowiedzią na leczenie. Takie potwierdzenie nie jest jednak zalecane w praktyce klinicznej (na podstawie zaleceń iwCLL z 2008, które są podstawą postępowania klinicznego przy oznaczaniu odpowiedzi na leczenie/progresji w CLL).</p>
Str. 69	<p>W przypadku ibrutynibu za odpowiedź na leczenie uznano też częściową odpowiedź z limfocytozą. Limfocytoza u pacjentów leczonych ibrutynibem nie wskazywała na progresję choroby, ale na redystrybucję limfocytów z węzłów chłonnych do krążenia obwodowego, co wynika z mechanizmu działania leku. Ponadto takie założenie było zgodne z aktualizacją wytycznych iwCLL, tj. „w przypadku nowych leków stosowanych w CLL limfocytoza nie jest decydującym kryterium progresji choroby ani braku skuteczności leczenia.” (patrz str. 37)</p>

Ze względów etycznych w badaniach klinicznych dla chorób onkologicznych dopuszcza się możliwość zmiany terapii po wystąpieniu progresji choroby (*cross-over*).

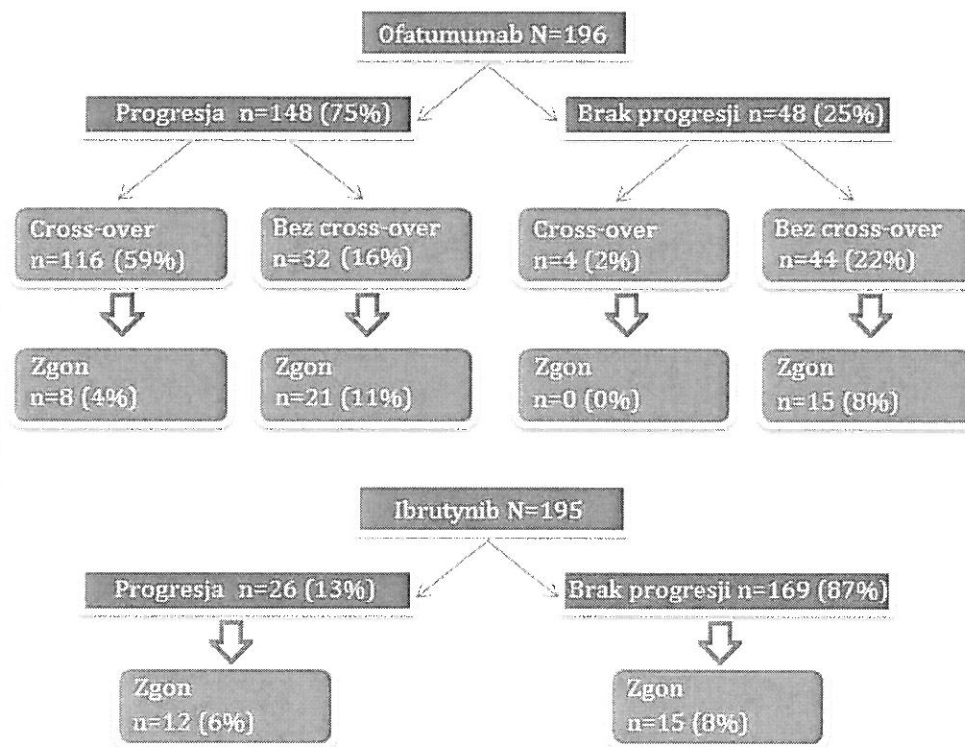
Korekta efektu *cross-over* jest metodą stosowaną i opisaną m.in. w wytycznych stworzonych przez NICE Decision Support Unit.

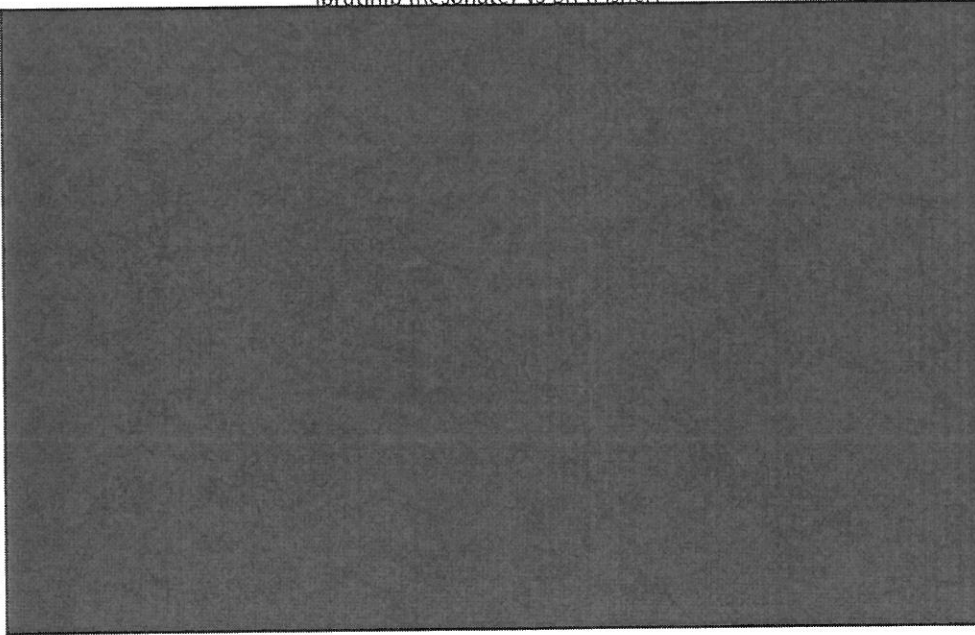
Podczas gdy wyniki dot. przeżycia bez progresji choroby (PFS) nie podlegają efektowi *cross-over*, efekt *cross-over* może zaburzać analizę przeżycia. Przeżycie całkowite obserwowane w ramieniu ofatumumabu odzwierciedla połączony efekt leczenia terapią standardową oraz po przejściu do ramienia ibrutynibu – również tym lekiem. W ten sposób oszacowanie dodatkowej korzyści z leczenia ibrutynibem jest zafałszowane. Progresja występowała znacznie częściej i szybciej w ramieniu ofatumumabu. Znaczny odsetek pacjentów (59%) z ramienia ofatumumabu skorzystał z możliwości rozpoczęcia terapii ibrutynibem (spójrz poniższa rycina).

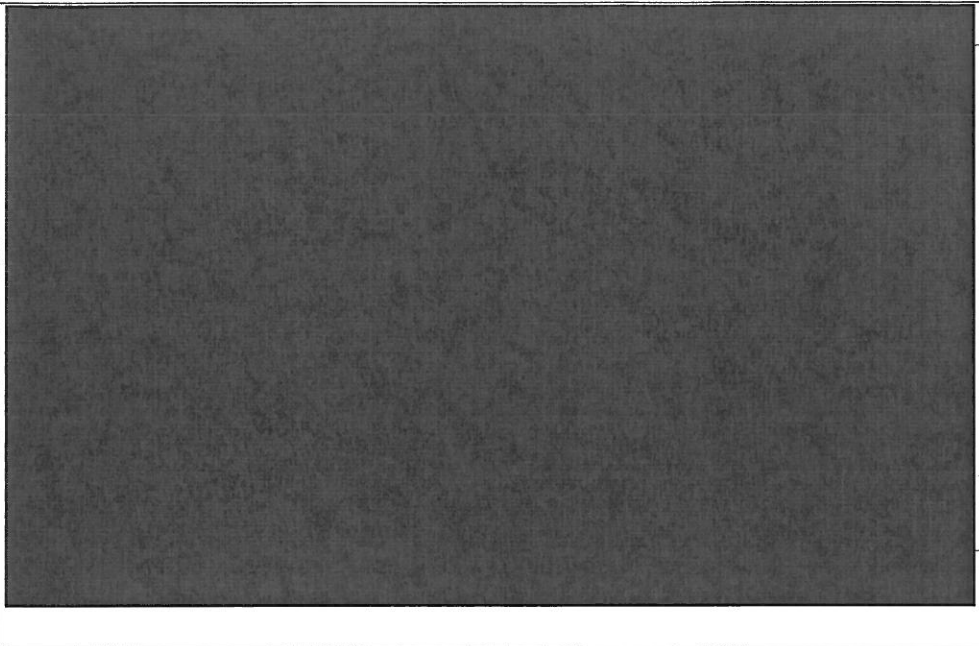
Tym samym analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem jest obarczona dużym błędem. Biorąc pod uwagę duży odsetek pacjentów korzystających z możliwości *cross-over* w ramieniu ofatumumabu i związany z tym błąd, oszacowanie skuteczności ofatumumabu w analizie ekonomicznej przyjęto po korekcie efektu *cross-over*.

Całkowite nieuwzględnienie efektu *cross-over* (zaprzeczenie jego istnienia), nie jest postępowaniem obiektywnym. W ramach analizy wrażliwości warto testować wyniki różnych sposobów korekty efektu *cross-over*, ale nie scenariusz „efekt *cross-over* nie istnieje”, choć 59% pacjentów z grupy ofatumumabu przeszło na leczenie ibrutynibem.

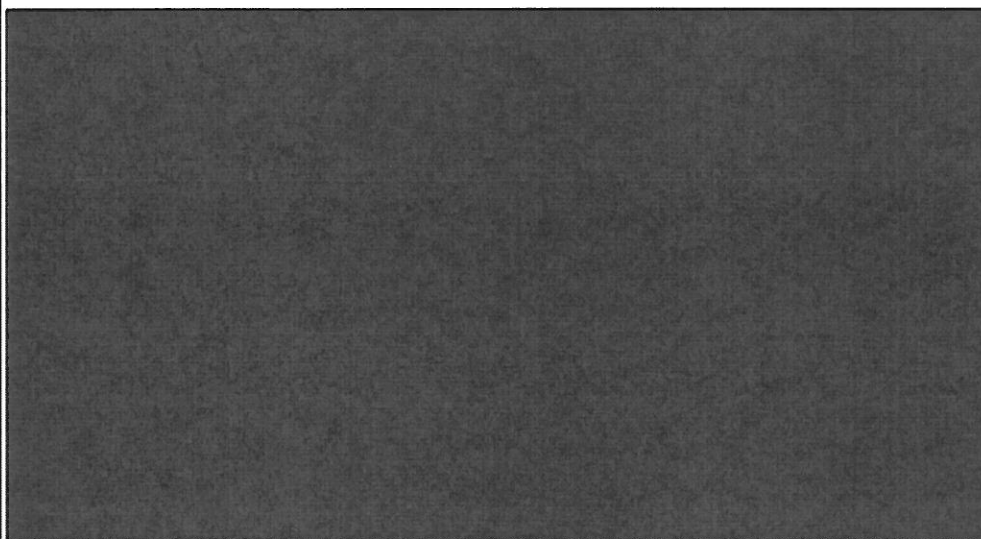
Str. 66



Str. 67	<p>Jak zapisano na str. 41 AWA, (...) populacja badania Fisher 2011 [badanie dla BR] charakteryzuje się dużo lepszym rokowaniem niż w badaniu RESONATE [badanie dla ibrutynibu]: mniejsza mediana wcześniejszych terapii (2 vs 3), mniejszy odsetek pacjentów z ≥ 3 wcześniejszymi terapiami (43% vs 53%) oraz mniejszy odsetek pacjentów z mutacją 17p (19% vs 32%). Wykorzystanie danych z badania BR bez korekty (naiwne porównanie) przy lepszym rokowaniu w tej kohorcie niż w badaniu ibrutynibu byłoby z pewnością przeszacowaniem efektu leczenia terapią BR względem ibrutynibu. Tym samym naiwne porównanie cechuje się bardzo małą wiarygodnością. Celem metody MAIC jest zniesienie heterogeniczności badań (w tym przypadku różnicy w rokowaniu populacji) w celu zwiększenia wiarygodności porównania interwencji z komparatorem. Zrównanie rokowania, jak należałoby się spodziewać, spowodowało zmniejszenie skuteczności BR względem ibrutynibu.</p>
Str. 65	<p>Parametry (16) wykorzystane w analizie MAIC zostały wybrane z listy wskazanej przez klinicystów. Ich wykorzystywanie było zdeterminowane występowaniem takich informacji z obu badań. W przypadku braku dostępności takich danych (np. w badaniu Fisher 2011 nie podano informacji o „bulky disease”) musiano zrezygnować z dostosowania charakterystyk z uwzględnieniem tego parametru. Ostatecznie w analizie uwzględniono 22 warianty dotyczące 12 parametrów z listy wskazanej przez klinicystów. Spójność wyników dla uwzględnienia różnych parametrów przedstawiają poniższe wykresy.</p> <p style="text-align: center;">Matching adjusted indirect comparison (MAIC) : OS Ibrutinib (Resonate) vs BR (Fisher)</p> 

	
Str. 72	<p>Założenie, że pacjenci w scenariuszu istniejącym są leczeni dwoma schematami chemioterapii: BR i R-HDMP, jest oczywiście pewnym uproszczeniem.</p> <p>Analitik wspomina, że z danych NFZ wynika, że najczęściej stosowanym lekiem w CLL jest cyklofosfamid oraz że może on być składnikiem terapii wielolekowych, które nie zawsze zawierają rytuksymab.</p> <p>To oczywiście prawda, ale względem 1. linii leczenia CLL, a nie w kolejnych liniach leczenia – a więc w postaci odpornej bądź nawrotowej, której dotyczy raport HTA.</p> <p>Przeprowadzone konsultacje z ekspertem klinicznym pod kątem miejsca cyklofosfamidu w terapii CLL wskazały, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jest on stosowany głównie w 1. linii do leczenia intensywnego w schematach FCR lub FC, - w CLL nawrotowym jest stosowany sporadycznie w schematach CVP/COP - w przypadku cytopenii o podłożu immunologicznym jest stosowany w schemacie RCD. - w monoterapii – sporadycznie (częściej w skojarzeniu z rytuksymabem, bądź sterydem). <p>Miejsce cyklofosfamidu, to przede wszystkim schematy intensywnego leczenia w 1. linii, bardzo często z udziałem rytuksymabu.</p>
Str. 74	<p>Trudno odnieść się do wspomnianych przez analityka AOTMiT nowych danych NFZ (15.03.2016), gdyż wbrew zasadzie transparentności przyświecającej procesowi refundacyjnemu, nie zostały dołączone do raportu AWA.</p> <p>W przeciwieństwie, dane NFZ z lat 2011-2013 zostały opublikowane przez AOTMiT w raporcie AWA dla dazatynibu i odnoszą się do unikatowych numerów PESEL.</p> <p>W obu źródłach, raportowane przez NFZ różnią się, ale nie aż tak bardzo jak sugeruje analityk: w raporcie dla dazatynibu w latach 2011-2013 – ok. 2000,</p>

wg danych z marca 2016 za lata 2012-2015 ok. 3000.
 Analityk AOTMiT nie wykonał jednak przekształcenia, które wykonaliśmy w raporcie: nie podzielił danych o unikatowych identyfikatorach x chemioterapeutyk przez średnią stosowaną liczbę leków w schemacie. Prosimy o sprawdzenie czy takie przekształcenie nie byłoby zasadne w odniesieniu do dane, które posiada analityk.
 Poza tym, jak sami analitycy AOTMiT wskazują, otrzymane 15.03.2016 dane dotyczyły kodu ICD-10 91.1 jako rozpoznania **głównego** lub **współistniejącego**. Przyczynę hospitalizacji i leczenia koduje się zawsze jako **rozpoznanie główne**. Naturalne jest, że chorzy na CLL (choroba przewlekła, przeżycie do kilkunastu lat) hospitalizowani i leczeni są również z innych przyczyn, w tym innych nowotworów współistniejących i wtedy, jeśli CLL nie jest główną przyczyną hospitalizacji i leczenia, kodowane jest jako rozpoznanie współistniejące.
 Za raportem „Białaczka limfatyczna” (Dane i Analizy, Kraków 2015), bazującym na danych indywidualnych pacjentów z lat 2005 – 2014 pochodzących z NFZ, tabela 4, str. 14 (poniżej), możemy powiedzieć, że wśród pacjentów z CLL występują jednocześnie następujące nowotwory:



Szacowanie liczby leczonych na CLL na podstawie **rozpoznania współistniejącego** jest obarczone ewidentnym błędem.

* 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
---	-------

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

* 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

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

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