

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.21.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1) ponatynibem”.

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: Artur Girdwoyń

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosek o objęcie refundacją leku Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1) ponatynibem”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- 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
.....

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. 696z 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

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępного lub wstępного 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 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 DK

23/07/2016 

Artur Girdwoyń, Dyrektor Medyczny
Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

⁵niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 23	<p>Dotyczy: komentarz odnoszący się do braku wskazań rejestracyjnych hydroksymocznika u chorych w stadium kryzy blastycznej.</p> <p>Hydroksymocznik jest lekiem stosowanym od wielu lat w szeregu wskazań onkologicznych pomimo braku stosownych wskazań rejestracyjnych.</p> <p>Wskazania, w których hydroksymocznik jest refundowany ze środków publicznych w Polsce są znacznie szersze od wskazań rejestracyjnych i przedstawione zostały w załączniku C do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków. Zgodnie z obwieszczeniem hydroksymocznik jest refundowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (ICD C92.1) bez wskazania fazy choroby. Tym samym lek ten spełnia kryterium komparatora w myśl rozporządzenia MZ określającego minimalne wymagania dla analiz HTA</p>
Str 34 (dodatkowe ograniczenia dotyczące badań)	<p>Dotyczy: W badaniu PACE nie przedstawiono informacji u ilu pacjentów przeprowadzono przeszczep alloHSCT po leczeniu ponatynibem. Według wnioskowanego programu lekowego, możliwość wykonania przeszczepu alloSCT jest jednym z głównych celów leczenia ponatynibem</p> <p>W celu przeprowadzenia przeszczepu pacjent nie tylko musi spełniać kryteria kwalifikacji, ale również posiadać dawcę o odpowiednim poziomie zgodności antygenowej. Tym samym odsetek osób leczonych ponatynibem, u których udało się przeprowadzić alloHSCT nie odzwierciedla efektywności klinicznej ocenianej interwencji, a jego ocena w ramach badania PACE jest bezpodstawna</p>
Str 87	<p>Dotyczy: w kryteriach włączenia do programu lekowego nie uwzględniono skali ECOG</p> <p>W kryteriach włączenia do programu uwzględniono skalę WHO, która jest tożsama ze skalą sprawności ECOG. Tym samym uwagę należy uznać za bezpodstawną</p>
Str 87	<p>Dotyczy: uwagi odnoszące się do zgodności kryteriów włączenia i wykluczenia pomiędzy programem lekowym oraz badaniem PACE</p> <p>Populację docelową zdefiniowaną w ramach przedłożonych analiz stanowią pacjenci z bardzo poważnym stanem klinicznym, którzy poza ponatynibem nie posiadają żadnej alternatywy terapeutycznej o udowodnionej skuteczności. Tym samym, decyzja o niepodejmowaniu leczenia nieuchronnie prowadzić będzie do śmierci pacjenta.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz opierając się na kryteriach rejestracyjnych przedstawionych w ramach odpowiedniej charakterystyki produktu leczniczego, zdecydowano się na poszerzenie kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego względem kryteriów eksperymentalnego badania klinicznego PACE. Takie</p>

	<p>podejście pozostawia możliwość ostatecznego wyboru dalszego postępowania lekarzowi oraz pacjentowi i umożliwi leczenie pacjentów u których korzyści z przyjmowania ponatynibu przeważają potencjalne zagrożenia.</p>
Str 88	<p>Dotyczy: uwaga odnośnie zapisu programu lekowego umożliwiającego redukcję dawki ponatynibu do 15 mg/dobę pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią cytogenetyczną.</p> <p>Zapis umożliwiający redukcję dawkowania do 15 mg/dobę pod warunkiem uzyskania odpowiedzi na leczenie w stopniu co najmniej pCgR został wprowadzony do programu lekowego w wyniku konsultacji z klinicystami. Zapis ten ma na celu umożliwienie lekarzowi podjęcia decyzji o redukcji dawki leku u osób z ustabilizowaną odpowiedzią w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia niedrożności naczyń w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p>Podstawę naukową do takiej modyfikacji stanowią wyniki badania PACE, w którym w listopadzie 2013 roku wprowadzono poprawkę do protokołu umożliwiającą prospektywną redukcję dawki ponatynibu osób ze stabilną odpowiedzią na poziomie MCgR (pCgR+CCgR) pomimo braku objawów toksyczności. W badaniu tym wykazano utrzymanie odpowiedzi w długim okresie czasu (≥ 360 dni) u większości pacjentów (96-100%), u których dawkowanie zredukowano do 30 lub 15 mg/dobę po wcześniejszym uzyskaniu MCgR. Jednocześnie redukcja dawki wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia okluzji naczyń. Wyniki wspomnianego badania zostały przedstawione w ChPL produktu Iclusig (Rozdział 5.1, sekcja „Zmniejszenie dawki u pacjentów z CP-CML”, Tabele 9 i 10)</p>
Str. 9	<p>Właściwy tytuł przedłożonej analizy ekonomicznej brzmi: „Analiza ekonomiczna <u>ukierunkowana na uzasadnienie ceny</u> dla leku Iclusig (ponatynib) stosowanego w leczeniu (...)”. Główną częścią dokumentu jest uzasadnienie ceny, na podstawie którego powinno być przeprowadzone wnioskowanie o zasadności refundacji w przypadku leków sierocych jakim jest ponatynib w terapii CML.</p>
Rodz. 5.2.2 obliczenia własne Agencji	<p>Brak jest podstaw do przeprowadzania obliczeń przedstawionych przez Agencję. Zgodnie z minimalnymi wymaganymi dla analiz ekonomicznych należy przeprowadzić kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i wyników zdrowotnych dla preparatu Iclusig, nie jest wyższy od ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych dla chemioterapii. Stosowne oszacowanie zostało przeprowadzone w analizie ekonomicznej i przytoczone przez Agencję w AWA (rozd. 5.2.2).</p> <p>Oszacowanie ceny progowej w sposób dokonany przez Agencję byłoby uprawnione w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych między</p>

	interwencjami i przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów.
Str. 67 tab. 41	<p>Przeprowadzony przegląd systematyczny pozwala na porównanie PONA vs BSC/alloSCT na podstawie badań jednoramiennych. Przyjęcie skuteczności BSC na podstawie badania dla pacjentów leczonych w I linii prowadzi do zawyżenia skuteczności leczenia BSC, stanowi zatem podejście konserwatywne.</p> <p>W przypadku porównania z alloSCT, skuteczność alloSCT uzyskana została rzeczywiście z badania dotyczącego pacjentów z CML we wszystkich fazach lub Ph+ALL, jednak w analizie wykorzystano dane dotyczące jedynie pacjentów w CP-CML.</p>
Rozdz. 5.3.1 akapit 2	<p>Nie przedstawiono uzasadnienia przeprowadzenia analizy kosztów-żyteczności w dokumencie, ponieważ analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie uzasadnienia ceny ze względu na fakt, że zastosowanie PONA dotyczy wskazań ultrarzadkich, a więc podejście utylitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej i wymaganie klasycznej analizy ekonomicznej jest nieuzasadnione. W przypadku leku ze statusem „<i>orphan</i>” należy oczekiwać, że wielkość sprzedaży nie będzie wysoka ze względu na niewielką liczebność populację docelową. Technologie sieroce zwykle nie mają szans na konkutowanie z technologiami stosowanymi w chorobach powszechnych przy uwzględnieniu współczynników kosztów-żyteczności. Zasadnym wydaje się w tym przypadku przedłożenie uzasadnienia ceny preparatu. Takie podejście jest zgodne ze zaktualizowanymi wytycznymi oceny technologii medycznych oraz aktualnym stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia dot. leków sierocych.</p> <p>W aneksie przedstawiono analizę spełniającą minimalne wymagania. Analizę tę przeprowadzono w formie CUA jako, że zestawienie uzyskanych wyników w zakresie odpowiedzi cytogenetycznej i hematologicznej (dot. PONA vs BSC w CP) oraz przeżycia całkowitego (dot. PONA vs alloSCT w CP oraz PONA vs BSC w AP/BP) wskazuje na znaczące różnice w skuteczności porównywanych interwencji. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza kosztów-żyteczności powinna być przeprowadzana, gdy porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika. Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza kosztów-żyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a</p>

	<p>technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z powyższymi wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CHR</th> <th>OS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">CP- PONA vs BSC</td> </tr> <tr> <td>PONA</td> <td>94%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>41%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">CP- PONA vs alloSCT</td> </tr> <tr> <td>PONA</td> <td>-</td> <td>2-letni OS: 86%</td> </tr> <tr> <td>alloSCT</td> <td>-</td> <td>2-letni OS: 72%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">AP</td> </tr> <tr> <td>PONA</td> <td>-</td> <td>1-roczny OS: 84%</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>-</td> <td>1-roczny OS: 47%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">BP</td> </tr> <tr> <td>PONA</td> <td>-</td> <td>1-roczny OS: 29%</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>-</td> <td>1-roczny OS: 24%</td> </tr> </tbody> </table>		CHR	OS	CP- PONA vs BSC			PONA	94%	-	BSC	41%	-	CP- PONA vs alloSCT			PONA	-	2-letni OS: 86%	alloSCT	-	2-letni OS: 72%	AP			PONA	-	1-roczny OS: 84%	BSC	-	1-roczny OS: 47%	BP			PONA	-	1-roczny OS: 29%	BSC	-	1-roczny OS: 24%
	CHR	OS																																						
CP- PONA vs BSC																																								
PONA	94%	-																																						
BSC	41%	-																																						
CP- PONA vs alloSCT																																								
PONA	-	2-letni OS: 86%																																						
alloSCT	-	2-letni OS: 72%																																						
AP																																								
PONA	-	1-roczny OS: 84%																																						
BSC	-	1-roczny OS: 47%																																						
BP																																								
PONA	-	1-roczny OS: 29%																																						
BSC	-	1-roczny OS: 24%																																						
<p>Rozdz. 5.3.1 akapit 3, Rozdz. 5.3.2 akapit 9, rozdział 5.4 akapit 2</p>	<p>W CP BSC stanowi komparator jedynie dla pacjentów, u których nie można przeprowadzić alloSCT, zatem niezasadne jest rozważanie możliwości przeprowadzenia alloSCT po uzyskaniu odpowiedzi na BSC.</p> <p>W AP/BP nieuwzględnienie możliwości przeprowadzenia alloSCT wydaje się podejściem konserwatywnym jako, że efekt terapeutyczny uzyskany w wyniku alloSCT byłby prawdopodobnie znikomy, natomiast poniesione koszty byłyby wysokie. Zgodnie z opinią eksperta przytoczoną w analizie ekonomicznej dla ponatynibu w ALL (stan zdrowia pacjentów z w fazie AP/BP bardziej odpowiada chorym na ALL niż CML w fazie CP) ocenianej przez AOTMiT, ok. 50% pacjentów z ALL leczonych chemioterapią uzyskuje krótkotrwałą remisję i może zostać zakwalifikowanych do alloSCT. Jednak jedynie 20% pacjentów po alloSCT uzyskuje remisję długotrwałą, u pozostałych następuje wznowa w okresie roku od alloSCT.</p> <p>Również w innych analizach ekonomicznych (pCODR2015, AWMSG 2014) nie przeprowadzono porównania, w którym dopuszczano by możliwość przeprowadzenia alloSCT po BSC.</p>																																							
<p>Rozdz. 5.3.1 akapit 4</p>	<p>W modelu dla CP nie uwzględniono przerywania terapii w przypadku braku remisji hematologicznej. Należy zaznaczyć, że ze względu na strukturę modelu takie postępowanie stanowi podejście konserwatywne – pacjenci, którzy nie uzyskali remisji hematologicznej leczeni są o 3 miesiące dłużej niż wynikałoby to z zapisów projektu programu lekowego, co wiąże się z wyższymi kosztami terapii ponatynibem. Założenie to nie wpływa na efekty zdrowotne. Poniżej przedstawiono wyniki z uwzględnieniem przerywania terapii w przypadku braku CHR</p>																																							

	(perspektywa NFZ + MZ, bez RSS):																																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszty</th> <th>QALY</th> <th>CUR</th> <th>ICUR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Analiza podstawowa</td> <td>PONA</td> <td>837 728</td> <td>5,72</td> <td>146 478</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>100 615</td> <td>1,67</td> <td>64 802</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>PONA vs BSC</td> <td>737 113</td> <td>4,17</td> <td>–</td> <td>176 915</td> </tr> <tr> <td>alloSCT</td> <td>409 695</td> <td>4,05</td> <td>101 061</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>PONA vs alloSCT</td> <td>428 033</td> <td>1,55</td> <td>–</td> <td>257 045</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Z uwzględnieniem przerywania w przypadku braku CHR</td> <td>PONA</td> <td>835 855</td> <td>5,72</td> <td>146 157</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>100 615</td> <td>1,67</td> <td>64 802</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>PONA vs BSC</td> <td>735 240</td> <td>4,17</td> <td>–</td> <td>176 476</td> </tr> <tr> <td>alloSCT</td> <td>409 695</td> <td>4,05</td> <td>101 061</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>PONA vs alloSCT</td> <td>426 160</td> <td>1,55</td> <td>–</td> <td>255 959</td> </tr> </tbody> </table> <p>W modelu dla AP/BP nie uwzględniono przerywania terapii w przypadku braku PCyR po 6 miesiącach, ponieważ założono, że wszyscy pacjenci leczeni PONA, u których po 3 miesiącach stwierdzono remisję hematologiczną dostaną alloSCT.</p> <p>W obliczeniach nie uwzględniono kryterium przerywania terapii w przypadku braku remisji cytogenetycznej minimalnej po 3 miesiącach ze względu na brak danych w badaniu PACE dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących taką remisję. Należy zaznaczyć, że zastosowano podejście konserwatywne, gdyż część pacjentów stosuje terapię ponatynibem dłużej co implikuje wyższe koszty i nie wpływa na efekty zdrowotne (podobnie jak w przypadku CHR, opisanym wyżej).</p>		Koszty	QALY	CUR	ICUR	Analiza podstawowa	PONA	837 728	5,72	146 478	–	BSC	100 615	1,67	64 802	–	PONA vs BSC	737 113	4,17	–	176 915	alloSCT	409 695	4,05	101 061	–	PONA vs alloSCT	428 033	1,55	–	257 045	Z uwzględnieniem przerywania w przypadku braku CHR	PONA	835 855	5,72	146 157	–	BSC	100 615	1,67	64 802	–	PONA vs BSC	735 240	4,17	–	176 476	alloSCT	409 695	4,05	101 061	–	PONA vs alloSCT	426 160	1,55	–	255 959
	Koszty	QALY	CUR	ICUR																																																						
Analiza podstawowa	PONA	837 728	5,72	146 478	–																																																					
	BSC	100 615	1,67	64 802	–																																																					
	PONA vs BSC	737 113	4,17	–	176 915																																																					
	alloSCT	409 695	4,05	101 061	–																																																					
	PONA vs alloSCT	428 033	1,55	–	257 045																																																					
Z uwzględnieniem przerywania w przypadku braku CHR	PONA	835 855	5,72	146 157	–																																																					
	BSC	100 615	1,67	64 802	–																																																					
	PONA vs BSC	735 240	4,17	–	176 476																																																					
	alloSCT	409 695	4,05	101 061	–																																																					
	PONA vs alloSCT	426 160	1,55	–	255 959																																																					
Rozdz. 5.3.1 akapit 5	W ramach przedłożonej analizy nie przeprowadzono porównania z alloSCT w AP i BP jako, że alloSCT nie jest komparatorem dla ponatynibu w tej populacji (Agencja nie przedstawiła zastrzeżeń co do wyboru komparatorów).																																																									
Rozdz. 5.3.2 akapit 4	<p>Przyjęcie danych dot. skuteczności BSC na podstawie mniej obciążonej populacji z badania Dalziel 2004 stanowi najpewniej podejście konserwatywne. Nie odnaleziono badań raportujących skuteczność BSC w populacji docelowej.</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących czasu do nawrotu po alloSCT w populacji docelowej. Spośród odnalezionych publikacji (Craddock 2000, Copelan 2000 i Piekarska 2015) w badaniu Craddock 2000 raportowano najniższy odsetek pacjentów bez nawrotu po 5 latach. Zastosowano zatem możliwie najbardziej konserwatywne podejście.</p>																																																									

	<p>Te same źródła danych zostały wykorzystane w analizie pCODR 2015 oraz (biorąc pod uwagę zbliżone wyniki do tych uzyskanych przedłożonej analizie) prawdopodobnie również w analizach SMC 2015 i AWMSG 2014.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 akapit 8 i 10, rozdział 5.4 akapit 3</p>	<p>Brak jest danych w badaniu PACE pozwalających na określenie czasu do alloSCT podczas terapii ponatynibem w AP/BP jako, że w badaniu PACE nie dążono do przeprowadzenia alloSCT. Odsetek osób leczonych ponatynibem, u których udało się przeprowadzić alloSCT nie odzwierciedla efektywności klinicznej ocenianej interwencji, a jego ocena w ramach badania PACE jest bezpodstawna.</p> <p>Modelowanie wyłącznie na podstawie badania PACE byłoby niezgodne z programem lekowym.</p> <p>Przyjęte w analizie podejście w zakresie alloSCT w CML w fazach AP i BP wydaje się najbardziej porównywalne do postępowania zastosowanego w ALL, opisanego w ocenionej przez Agencję analizie ekonomicznej dla ponatynibu w ALL. Stan zdrowia pacjentów z w fazie AP/BP bardziej odpowiada chorym na ALL niż CML w fazie CP. Zgodnie z opinią ekspertów terapia ponatynibem w AP i BP stanowić będzie pomost do przeszczepu. Leczenie pomostowe powinno się wdrażać u wszystkich chorych kwalifikujących się do przeszczepu. Można się spodziewać, że pacjenci będą kwalifikowani do alloSCT jak najszybciej w przypadku uzyskania remisji hematologicznej.</p> <p>Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, iż zgodnie z wynikami analizy BIA liczba pacjentów z CML w fazie AP lub BP, którzy zostaną zakwalifikowani do przeszczepu po leczeniu ponatynibem wynosić będzie maksymalnie około 3 osoby rocznie. W związku tak niską liczbą pacjentów, również wpływ na budżet związany z ewentualną koniecznością dłuższego stosowania ponatynibu w oczekiwaniu na alloSCT jest bardzo niski, w szczególności w zestawieniu z korzyścią dla pacjentów, dla których leczenie ponatynibem dające możliwość przeprowadzenia przeszczepu stanowi szansę na uratowanie życia.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 akapit 11</p>	<p>Brak jest dostępnych danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie zużycia zasobów w celu wykonania analizy kosztów. W konsekwencji wykorzystano dane uzyskane od ekspertów. W związku z brakiem alternatywnych danych brak jest podstaw, aby twierdzić że koszty zostały przeszacowane.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 akapit 13</p>	<p>W ramach kosztów monitorowania terapii ponatynibem uwzględniono jedynie diagnostykę w programie lekowym oraz hospitalizacje ze względu na brak wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie</p>

zużycia zasobów w zakresie innych świadczeń.
Dokonano dodatkowych obliczeń z uwzględnieniem świadczeń wyszczególnionych w AWA, przy czym założono konserwatywnie, że częstość rozliczania świadczenia „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” oraz liczba transfuzji są na takim samym poziomie jak w przypadku monitorowania pacjentów leczonych poza programem lekowym. Zgodnie z opinią ekspertów częstość hospitalizacji jest taka sama w przypadku pacjentów leczonych w programie lekowym jak i poza programem lekowym. W związku z tym uwzględnienie świadczenia „choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni” nie będzie miało wpływu na wyniki analizy. Oszacowane w ten sposób koszty monitorowania wyniosły 927 zł dla CP, 4230 zł dla CP oraz 30917 zł dla BP na 3 miesiące, przy czym należy podkreślić skrajnie konserwatywny sposób wyznaczenia tego kosztu. Poniżej zestawiono wyniki z uwzględnieniem tak oszacowanego kosztu monitorowania (dla perspektywy NFZ + MZ bez RSS). Wskazują one na niewielki wpływ zwiększenia kosztów monitorowania na wyniki analizy.

		Koszty	QALY	CUR	ICUR
CP					
Analiza podstawowa	PONA	837 728	5,72	146 478	–
	CHEM	100 615	1,67	64 802	–
	PONA vs CHEM	737 113	4,17	–	176 915
	alloSCT	409 695	4,05	101 061	–
	PONA vs alloSCT	428 033	1,55	–	257 045
Koszty monitorowania w PL zgodne z AWA	PONA	839 979	5,72	146 871	–
	CHEM	100 615	1,67	64 802	–
	PONA vs CHEM	739 364	4,17	–	177 455
	alloSCT	409 695	4,05	101 061	–
	PONA vs alloSCT	430 285	1,55	–	258 396
AP					
Analiza podstawowa	PONA	330 470	3,44	96 129	–
	alloSCT	107 880	0,40	273 015	–
	PONA vs alloSCT	222 590	3,04	–	73 157
Koszty monitorowania w PL zgodne z AWA	PONA	331 987	3,44	96 570	–
	alloSCT	107 880	0,40	273 015	–
	PONA vs alloSCT	224 107	3,04	–	73 655
BP					

	Analiza podstawowa	PONA	232 997	1,30	179 759	–
		alloSCT	113 586	0,19	595 428	–
		PONA vs alloSCT	119 411	1,11	–	108 026
	Koszty monitorowania w PL zgodne z AWA	PONA	235 841	1,30	181 953	–
		alloSCT	113 586	0,19	595 428	–
		PONA vs alloSCT	122 255	1,11	–	110 598
Rozdz. 5.3.3 akapit 2	<p>Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona przez autorów oryginalnego modelu, którzy są współautorami polskiego dostosowania. Walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona ze względu na brak stosownych badań długoterminowych w populacji docelowej.</p> <p>Wykorzystany model jest modelem globalnym dostosowanym do warunków polskich. Model ten był oceniony i zwalidowany przez inne agencje HTA, w tym SMC, AWMSG i CADTH.</p>					
Rozdział 6.3 tabela 53, rozdział 6.3.1, akapit 4	<p>W ramach analizy nie kwestionowano rosnącego trendu populacji pacjentów z CML.</p> <p>Uwzględniono wzrost liczebności populacji leczonej w związku z CML (zgodnie z danymi sprzedażowymi dla dazatynibu i nilotynibu), zatem przeprowadzone w BIA obliczenia są spójne z danymi NFZ przedstawionymi w AWA.</p> <p>Prezentowany w analizie spadek populacji docelowej jest pozorny, jako, że spadek liczby pacjentów rozpoczynających leczenie ponatynibem w kolejnych latach wynika z uwzględnienia w analizie większej liczby kwalifikujących się do leczenia PONA w 1. roku refundacji z uwagi na możliwość istnienia pacjentów z niespełnioną potrzebą terapeutyczną. W kolejnych latach, jak zostało opisane w rozdziale 2.5, populacja docelowa wzrasta z 72 pacjentów w 2018 roku do 78 w 2019 roku</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że populacja docelowa pacjentów, którzy mogą rozpocząć leczenie ponatynibem w latach 2018-2019, składa się wyłącznie z pacjentów rozpoczynających terapię BSC w horyzoncie 2018-2019 (za wyjątkiem przesunięcia części pacjentów z roku 2017 do roku 2018, ze względu na stopniowe wdrażanie programu lekowego). Wynika to z faktu, że w sytuacji ogólnej pacjenci uprzednio przeleczeni BSC nie są populacją docelową dla ponatynibu. Wybór u konkretnego pacjenta terapii BSC w roku 2017 pomimo dostępności ponatynibu (o ile nie byłby uwarunkowany prawdopodobnym i uwzględnionym w analizie ograniczeniem dostępności terapii</p>					

	<p>wynikającym z etapu początkowego wdrażania programu lekowego (lecz przeciwwskazaniami do ponatynibu lub złym stanem ogólnym) wydaje się jednoznacznie implikować niezasadność użycia ponatynibu u tego pacjenta również w latach 2018-2019. Z tego powodu liczebność populacji docelowej w latach 2018-2019 jest niższa niż w roku 2017 (i obejmuje – poza opisanym przesunięciem części chorych niewłączonych do programu w roku 2017) wyłącznie pacjentów, u których rozpoczynane jest leczenie inne niż aktualnie refundowane TKI.</p>
Rozdział 6.3 akapit 5	<p>Założono, że wszyscy którzy kwalifikowaliby się do leczenia ponatynibem w 2017 roku takie leczenie dostaną w 2017 lub w 2018. Brak jest powodów dla których pacjent po niepowodzeniu leczenia TKI, przy możliwości otrzymania PONA w 2017 roku nie dostałby tego leku wtedy a dopiero po rocznym lub dwuletnim leczeniu z zastosowaniem hydroksymocznika (pod warunkiem, że pacjent ten pozostałby przy życiu).</p>
Rozdział 6.3 akapit 6	<p>W analizie uwzględniono rosnącą liczebność populacji z CML, co można zaobserwować między 2018 a 2019 rokiem.</p>
Rozdział 6.3, tabela 53	<p>W analizie podstawowej uwzględniono wariant „ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku do 75”, co zostało dokładnie opisane w rozdz. 2.6 BIA. Błędnie natomiast opisano analizowane warianty w rozdz. 14.1 (Tabela 46) – dla parametru analizowanego w scenariuszu 2 wartość podstawowa to „Ograniczenie pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 roku do 75”, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto wariant „Brak ograniczenia”. Błąd ma zatem charakter redakcyjny i nie wpływa na wyniki analizy.</p>
Rozdz. 6.3.3	<p>W dodatkowych obliczeniach Agencji liczba 146 została zinterpretowana jako stała liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatynibem w każdym roku analizy.</p> <p>Przy takiej liczbie i zachowaniu wszystkich pozostałych założeń i obliczeń BIA wyniki dodatkowych obliczeń Agencji odpowiadają sytuacji, w której liczba pacjentów otrzymujących w kolejnych latach co najmniej jedną dawkę ponatynibu wynosi 75, 138 i 177.</p> <p>Liczebność populacji docelowej w pierwszym roku analizy, która wynosi 146 osób została wyznaczona w analogiczny sposób jak liczba pacjentów u których można faktycznie zastosować ponatynib w Polsce. Zgodnie z tymi obliczeniami na 146 pacjentów z populacji docelowej przypada maksymalnie 100 pacjentów, u których ponatynib może zostać zastosowany. Założenie stałej liczebności populacji docelowej powinno jednocześnie prowadzić do założenia stałej liczby pacjentów leczonych ponatynibem - czyli maksymalnie 100 osób (w pierwszym roku 75, przy założeniu rozpowszechnienia 75% w pierwszym roku z</p>

uwagi na ograniczenia systemowe). Wyniki dodatkowych obliczeń Agencji uzyskane zostały zatem przy uwzględnieniu liczby pacjentów leczonych ponatynibem wyższej od maksymalnej liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii tym lekiem.

Obliczenia zaproponowane przez Agencję są pewną uproszczoną propozycją przeprowadzenia analizy BIA, jednakże używanie modelu wnioskodawcy w celu wygenerowania wyników dla dodatkowych obliczeń Agencji prowadzi do pewnych nieścisłości, z których główna nieprawidłowość polega na pominięciu różnicy pomiędzy pacjentami nowymi, którzy w danym roku analizy będą kwalifikować się do leczenia a pacjentami z roku poprzedniego.

W zaproponowanej przez Agencję formie BIA mogłaby wyglądać następująco (przy zachowaniu ograniczenia liczby pacjentów leczonych ponatynibem w pierwszym roku analizy):

1. rok	2. rok	3. rok
Populacja docelowa		
146	146	146
Pacjenci leczenia ponatynibem		
75	100	100

W kolejnym kroku należałoby, znów w sposób uproszczony, przypisać koszty do przyjętej liczby pacjentów w kolejnych latach.

Należy zauważyć, że uproszczona w powyższy sposób analiza sprowadza się w ogromnym stopniu do wyników analizy wnioskodawcy:

1. rok	2. rok	3. rok
Pacjenci leczenia ponatynibem		
75	100	111

Jednak, w ramach analizy wnioskodawcy w sposób szczegółowy modelowany jest przebieg leczenia pacjentów pozwalający na odpowiednie przypisanie kosztów. W związku z tym wyniki analizy wnioskodawcy należy uznać za wiarygodne.

* 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*	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.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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.