

**Ibrutynib (Imbruvica®)
w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL)**

**Odpowiedź na pismo
PLR.4600.1249.2.2016.MR**



Warszawa

2016

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED] – HealthQuest Sp z o.o. Sp. k.

Adres do korespondencji:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa
Polska
Tel. +48 222 37 63 01,
Fax. +48 22 237 60 39

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Spis treści

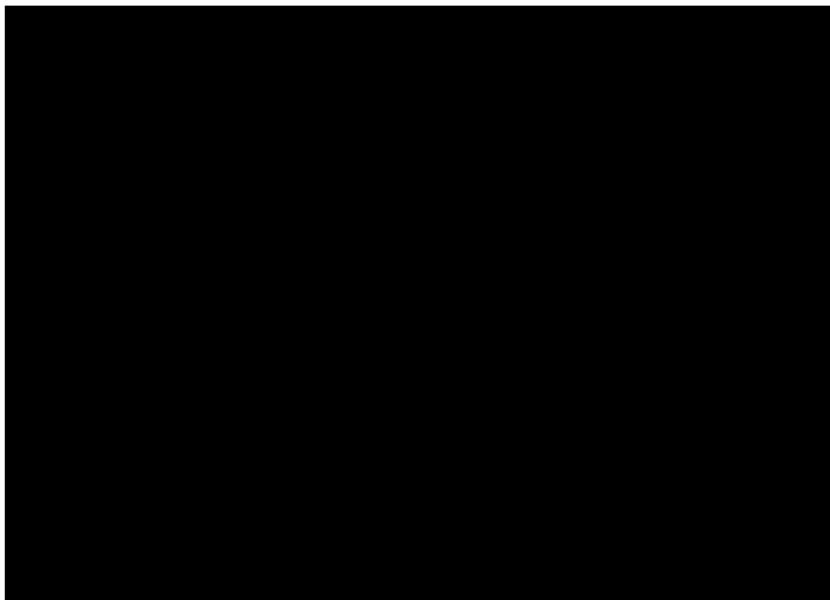
Spis treści	4
Wprowadzenie.....	5
Uwaga 1.....	6
Uwaga 2.....	8
Uwaga 3.....	10
Uwaga 4.....	11
Uwaga 5.....	13
Uwaga dodatkowa 1.....	14
Uwaga 6.....	15
Uwaga 7, 8, 9.....	16
Uwaga 10	18
Uwaga 11	19
Uwaga 12	20
Uwaga 13	21
Uwaga dodatkowa 2.....	22
Uwaga dodatkowa 3.....	23
Spis tabel.....	24
Spis rycin	Error! Bookmark not defined.
Piśmiennictwo	25

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag zawartych w piśmie MZ z dnia 25.11.2016 r. PLR.4600.1249.2.2016.MR, dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Uwaga 1

1. informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia) – badanie EPIC MCL, na którego wynikach wnioskodawca opiera szacowania populacji docelowej,



Komentarz

Doprecyzowując konstrukcję badania EPIC MCL:



Bendamustyna, w opisanym powyżej wskazaniu została wprowadzona do Katalogu Chemioterapii od 01.07.2015 roku. Zgodnie ze zdaniem klinicystów wyrażonym na Spotkaniu Ekspertów [redacted], wprowadzenie bendamustyny do Katalogu Chemioterapii dla pacjentów z MCL, ma szansę wpłynąć na obraz leczenia MCL w Polsce, poprzez zwiększenie popularności schematu BR.



[REDACTED]

Należy zauważyć również, że:

- Badanie EPIC MCL jest największym i najlepszym badaniem rzeczywistości leczenia (ang. *real world evidence; RWE*) MCL w Polsce na chwilę obecną. Prawdopodobnie – jedynym tak kompleksowym.
- Zgodnie z zaleceniami wytycznych HTA AOTMiT 2016 badania typu RWE są ważne i powinny być wykorzystywane w ocenie HTA.

[REDACTED]

Przygotowując raport HTA opieraliśmy się na najlepszych i najbardziej aktualnych danych jakie były nam dostępne.

Uwaga 2

2) brak jest wystarczającego opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 **Rozporządzenia**) – jak komparator wskazano ogólnie „wybór lekarza”, na który składać się mogą liczne schematy leczenia/leki możliwe do zastosowania w terapii nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (wnioskodawca nie odnosił się przy tym ściśle do wskazania wnioskowanego wymagającego wcześniejszego zastosowania terapii z użyciem bendamustyny lub przeciwwskazań do jej zastosowania), których sposobu i poziomu finansowania nie rozważano. Dotychczasowe finansowanie opisano zaś w odniesieniu do wszystkich terapii jak dotąd refundowanych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, bez rozważenia czy stanowią one komparator dla wnioskowanego leku. Tym samym uwzględniono np. bendamustynę, nie opisując jednak jej określonych wskazań refundacyjnych. Zwraca też uwagę, że rytuksymab wchodzący w skład licznych terapii stosowanych w terapii chłoniaków z komórek płaszczka jest refundowany w katalogu chemioterapii tylko w kodzie C 85.7, ale już nie C 83.1, do czego wnioskodawca się nie odniósł;

Komentarz

W ramach analiz przygotowanych do wniosku refundacyjnego komparatorem dla leku Imbruvica® wybrano tzw. „wybór lekarza”, na który może składać się szereg leków i schematów leczenia. Wybór ten był wynikiem kompromisu pomiędzy zestawem technologii refundowanych we wskazaniu nawracającego i opornego MCL, ale nie popartych dowodami w postaci wyników z kontrolowanych badań klinicznych, a zestawem terapii rozpatrywanym łącznie w ramach tego samego badania, dla której to opcji odnaleziono dwa badania randomizowane. Należy w tym miejscu podkreślić, że szczegółowy zapis wnioskowanego wskazania, tj. określenie populacji docelowej, u której była uprzednio stosowana terapia z bendamustyną lub populacji, która ma do niej przeciwwskazania,

██████████ Niemniej jednak tym wyjściowym, szerokim wskazaniem dla ibrutynibu jest, zgodnie z ChPL, zastosowanie go w ramach oporności lub nawrotu choroby po co najmniej jednej linii wcześniejszego leczenia.² W związku z powyższym rozpatrując na wstępie wybór komparatora autorzy raportu podeszli do zagadnienia szeroko, aby móc odnaleźć wszystkie możliwe do zastosowania terapie. W tym celu wykonano przegląd systematyczny badań uwzględniający szerokie wskazanie ibrutynibu tj. związane z na-

wrotem lub opornością. Próba zawężenia kryteriów włączenia wyłącznie do populacji leczonej uprzednio bendamustyną na etapie przeglądu abstraktów skutkowałaby najpewniej nie uzyskaniem żadnych rezultatów z przeprowadzonego przeglądu. Wynikiem przeglądu systematycznego był szereg badań o niskiej wiarygodności (badania jedno-ramienne, o małej liczebności populacji) dla różnych schematów leczenia (por. Tab. 17 s. 50, Tab. 18 s. 51, Tab. 19 s. 59, Tab. 20 s. 62, Tab. 21 s. 65, Tab. 22 s. 68, Tab. 23 s. 71, *Analiza problemu decyzyjnego*³). Ponieważ terapie z zastosowaniem bendamustyny również mogą być stosowane w nawrocie MCL, wyniki dla schematu bendamustyna-rytuksymab (BR) znalazły się w opisach odnalezionych badań. Mając jednak na uwadze szczegółowy zapis wskazania, w kolejnych etapach poszukiwania komparatora nie uwzględniono tych wyników jako potencjalnego wyboru. Patrząc na wskazanie ibrutinibu w szerokim kontekście zestawiono dotychczasowe finansowanie technologii opcjonalnych (Tab. 28 s. 89, *APD*³), w tym również bendamustyny, której, podobnie jak przy analizie wyników przeglądu, nie rozważano w kolejnych etapach wyboru komparatora. Szerokie przedstawienie finansowania umożliwia uwzględnienie wszystkich tych substancji leczniczych, które mogłyby wchodzić w skład potencjalnych komparatorów, co wg autorów raportu na etapie procesu wyboru komparatora opisywanego w APD jest podejściem zasadnym.

Uwzględniając zestaw substancji refundowanych w Polsce i wyniki przeglądu systematycznego oraz mając na uwadze szczegółowy zapis wnioskowanego wskazania nie było możliwe wybranie wiarygodnego komparatora (wiarygodnego w sensie wiarygodności jego badań klinicznych popartych rekomendacją ekspertów odnośnie stosowania w praktyce klinicznej w Polsce). W związku z powyższym zdecydowano się uwzględnić w analizie tzw. „wybór lekarza”, dla którego możliwe było przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. Ujęcie z kolei w jednym badaniu skuteczności uśrednionej dla kilku substancji czynnych wydaje się być najbardziej konserwatywnym i kompromisowym rozwiązaniem w świetle braku jednego, wiodącego schematu stosowanego w praktyce klinicznej. Dla komparatora „wybór lekarza” odnaleziono dwa badania kliniczne, jednak tylko jedno z nich umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego.^{4,5}

Odnosząc się do wskazania rytuksymabu w postaci zapisu kodu ICD-10 należy zwrócić uwagę na fakt, że chłoniak z komórek płaszczą jest w praktyce klinicznej w Polsce ujmowany zamiennie, zarówno w ramach kodu C 85.7, jak i C 83.1, dlatego uwzględnienie choć jednego kodu we wskazaniu umożliwia zastosowanie tej substancji w leczeniu MCL (co ma miejsce w przypadku rytuksymabu).

Uwaga 3

3) przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) – **wyszukane przez wnioskodawcę badania pierwotne nie donoszą o wcześniejszym stosowaniu u włączonych do nich pacjentów bendamustyny.** Charakterystyki pacjentów tych badań nie wskazują, aby chociaż u jakiegoś ich odsetka stosowano

bendamustynę przed rozpoczęciem podawania technologii wnioskowanej lub jej komparatorów, a tym samym nie dostarczono dowodów na efektywność leku wnioskowanego w ocenianej populacji pacjentów;

Komentarz

Jak już wspomiano w uwadze 2., wybór komparatora był kompromisem pomiędzy zestawem technologii refundowanych we wskazaniu nawracającego i opornego MCL, ale nie popartych dowodami w postaci wyników z kontrolowanych badań klinicznych, a zestawem terapii rozpatrywanym łącznie w ramach tego samego badania, dla której to opcji odnaleziono dwa badania randomizowane. Wybór szerokiego kryterium włączenia badań w przeglądzie systematycznym, opierającego się na zapisie wskazania rejestracyjnego, miał na celu uwzględnienie wszystkich możliwych technologii opcjonalnych do zastosowania ibrutynibu. Ograniczenie populacji docelowej do pacjentów leczonych uprzednio bendamustyną lub mających do niej przeciwwskazania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwaga 4

- 4) przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) – wytyczne na temat leczenia chłoniaka z komórek płaszczka oraz eksperci kliniczni, do których zgłosił się wnioskodawca z prośbą o opinię, jednoznacznie wskazują, że technologiami opcjonalnymi dla technologii wnioskowanej w tej jednostce chorobowej są zazwyczaj różne schematy polichemioterapii. Analiza kliniczna wnioskodawcy dostarcza natomiast wyników porównania ibrutinibu do (tylko) monoterapii poszczególnymi lekami chemioterapeutycznymi (w populacji szerszej niż wnioskowana). Jednocześnie niepoparte wiarygodnymi dowodami jest twierdzenie wnioskodawcy jakoby „zgodnie ze wskazaniem ekspertów klinicznych z Advisory Board [REDAKTOWANE] uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji (zarówno podejście oparte na monoterapiach jak i na schematach złożonych jest w nawrotowym bądź opornym na leczenie MCL równie mało skuteczne).” Wskazywałoby to bowiem, że zarówno wytyczne, jak i badania niepotrzebnie i nieetycznie narażają pacjentów na politerapię ze wszystkimi jej konsekwencjami w postaci m.in. większych/istotniejszych skutków ubocznych i interakcji, w czasie gdy równie skuteczna (lub nieskuteczna) jest terapia jednym lekiem. Monoterapie, które składają się na „wybór lekarza” w badaniu Hess 2009 nie odzwierciedlają określonej przez samego wnioskodawcę praktyki klinicznej w Polsce, a tym samym nie dostarczono dowodów na efektywność wnioskowanego leku względem prawidłowego komparatora;

Komentarz

Jak już wspomniano w komentarzu do uwagi 2. wybór komparatora był wynikiem długiego procesu poszukiwania schematu terapeutycznego, który byłby refundowany w Polsce, wskazywany przez wytyczne kliniczne, a dane o jego skuteczności poparte byłyby wiarygodnymi badaniami klinicznymi. Ponieważ niemożliwe było wskazanie jednego, wiodącego schematu zdecydowano się uwzględnić porównanie, w ramach którego zakładano średnią skuteczność kilku substancji czynnych. Substancje te są składnikami terapii wielolekowych wymienianych przez ekspertów klinicznych (fludarabina, gemcytabina).

W ramach komparatora „wybór lekarza” odnaleziono dwa badania kliniczne tj. uwzględnione w raporcie badanie Hess 2009⁴ oraz badanie Trneny 2016⁵. Do przeprowadzenia porównania pośredniego można było wykorzystać tylko badanie Hess 2009, bowiem w badaniu Trneny 2016 porównywano się z lenalidomidem. Zatem pomimo faktu, że w badaniu Trneny 2016 w ramach „wyboru lekarza” uwzględniano wielolekowe schematy chemioterapeutyczne to niemożliwe okazało się jego wykorzystanie.

W badaniu Hess 2009 w ramach „wyboru lekarza” brano pod uwagę wyłącznie monoterapie, co w kontekście wytycznych i praktyki klinicznej w Polsce rzeczywiście stanowi ograniczenie analizy. Jednak po konsultacji z ekspertami klinicznymi zdecydowano się na taki wybór komparatora i w konsekwencji na uwzględnienie tego badania, przyjmując, że jest to najbardziej kompromisowe i wiarygodne rozwiązanie w obliczu braku wiodącego schematu, dla którego skuteczność byłaby udowodniona w badaniach kontrolowanych (por. Tab. 17 s. 50, Tab. 18 s. 51, Tab. 19 s. 59, Tab. 20 s. 62, Tab. 21 s. 65, Tab. 22 s. 68, Tab. 23 s. 71, *Analiza problemu decyzyjnego*³).

Eksperti kliniczni obecni na Advisory Board [REDACTED] jako argument za wykorzystaniem badania Hess 2009 podali również małą skuteczność monoterapii, uwzględnionych w tym badaniu, co polichemioterapii na bazie tych samych substancji czynnych.¹ Nie oznacza to jednak przyjęcia założenia o tej samej dokładnie skuteczności, a jedynie jest wskazaniem na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych z nawrotem lub opornością MCL, którą można odzwierciedlić przytaczając średnią skuteczność monoterapii z badania Hess 2009.

Uwaga 5

5) przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration (**§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia**) – w analizie klinicznej nie wskazano wszystkich komunikatów na temat bezpieczeństwa pochodzących z ww. źródeł, bez względu na wskazanie ocenianego leku (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm433426.htm>).

Komentarz

W ramach analizy klinicznej przytoczono informacje na temat bezpieczeństwa ibrutynibu pochodzące ze źródeł EMA oraz FDA. Poszukiwano, ale nie odnaleziono takich danych na stronie URPL.

W ramach oceny danych agencji FDA analizowano informacje z głównej strony internetowej dotyczącej zatwierdzenia leku, notatkę o rekomendacji, szczegółowe dane na temat konieczności monitorowania oraz oficjalnie zatwierdzoną ulotkę leku.^{6,7,8,9} Odnaleziono w nich informacje dotyczące ostrzeżeń przed działaniami niepożądanymi tj. krwotokiem, infekcjami, cytopeniami, migotaniem przedsionków, nadciśnieniem, innym nowotworem, zespołem rozpadu guza. Na wskazanej w uwadze stronie internetowej również znajdują się ostrzeżenia i możliwe działania niepożądane leku, które nie w pełnym wymiarze zostały ujęte w zapisie ulotki (brak danych o zgłoszonych działaniach niepożądanych z maja i czerwca 2016 r.).¹⁰ Prawdopodobnie wynika to z faktu, że były to na tyle aktualne informacje, że nie zostały jeszcze zaktualizowane w ulotce. Rzeczywiście zatem należałoby dołączyć do raportu cytowaną referencję.

Uwaga dodatkowa 1

Dodatkowo nie jest jasne, dlaczego w ramach analizy klinicznej w procesie selekcji badań do przeglądu widocznego na diagramie PRISMA wnioskodawca wykluczał tzw. „publikacje uzupełniające”.

Komentarz

W ramach przeglądu systematycznego w procesie selekcji badań kwalifikowano te publikacje, które dotyczyły pierwotnych wyników z badania klinicznego. Publikacja Jurczak 2013¹¹ niefortunnie została nazwana mianem „publikacji uzupełniającej”, bowiem nie zawiera innych, nowych danych (inne punkty końcowe, inny czas obserwacji) niż pierwotna publikacja Wang 2013¹², indeksowana do badania na stronie *clinicaltrials.gov*. Z uwagi na fakt, że w tym badaniu klinicznym uczestniczyły także ośrodki w Polsce, jest to niejako polska publikacja odnosząca się do wyników całego badania i wskazująca, że wszystkie przypadki chorych leczonych w Polsce znajdowały się w grupie nie leczonej wcześniej bortezomibem, co wynika również z faktu, że bortezomib nie jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu.

Uwaga 6

- 6) analiza podstawowa nie zawiera oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia) – w analizie tej wyniki zdrowotne dla komparatora zostały określone na podstawie porównania pośredniego, w którym komparatorem były monoterapie poszczególnymi substancjami chemioterapeutycznymi, a nie politerapie tymi substancjami, jak zazwyczaj wymagają tego wytyczne i eksperci kliniczni, do których zgłosił się wnioskodawca z prośbą o opinię i na jakie wskazują doniesienia na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce;

Komentarz

W analizie ekonomicznej w ramach zestawienia parametrów klinicznych wykorzystano wyniki porównania pośredniego ibrutinibu z tzw. „wyborem lekarza”. Wybór takiego komparatora został szeroko opisany w *Analizie problemu decyzyjnego*³ oraz poruszany w komentarzach do uwag 2. i 4 (por. str. 8 i 11). Badanie Hess 2009⁴ zestawiające średnie wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wybranych monoterapii było jedynym, możliwym do wykorzystania badaniem dla takiego komparatora. Ograniczenie w postaci oceny skuteczności monoterapii, zamiast wskazywanych w wytycznych politerapii zostało skomentowane w ramach odpowiedzi na uwagę 4. (por. str. 11).

Uwaga 7, 8, 9

- 7) analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących w bezpośrednim porównaniu wyższości interwencji wnioskowanej nad refundowanym komparatorem, a więc zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (**§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia**);
- 8) pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (**§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia**). Nie wykonano rankingu CURów z uwzględnieniem wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w danym wskazaniu, który pozwoliłby na wyłonienie technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania,
- 9) pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji 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 (**§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**);

Komentarz

W ramach uzupełnienia analizy obliczono dla obu technologii iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych wyrażonych jako QALY oraz ceny progowe (Tab. 1, Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4).

Tab. 1 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu i wyboru lekarza: perspektywa NFZ, z RSS.

Parametr	Ibrutynib	Wybór lekarza
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	██████████	76 458,76
Ranking ilorazów kosztu i QALY	2	1
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	██████████

Tab. 2 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu i wyboru lekarza: perspektywa NFZ, bez RSS.

Parametr	Ibrutynib	Wybór lekarza
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	██████████	76 458,76
Ranking ilorazów kosztu i QALY	2	1
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	██████████

Tab. 3 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu i wyboru lekarza: perspektywa wspólna, z RSS.

Parametr	Ibrutynib	Wybór lekarza
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	██████████	76 664,11
Ranking ilorazów kosztu i QALY	2	1
Cena progowa ibrutynibu z RSS [zł]	-	██████████

Tab. 4 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu i wyboru lekarza: perspektywa wspólna, bez RSS.

Parametr	Ibrutynib	Wybór lekarza
Iloraz kosztu i QALY [zł/QALY]	██████████	76 664,11
Ranking ilorazów kosztu i QALY	2	1
Cena progowa ibrutynibu bez RSS [zł]	-	██████████

Uwaga 10

10) brak jest dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia) – ukryty w modelu ekonomicznym arkusz 'PAS' jest zahasłowany;

Komentarz

Do modelu dołączono arkusz „Cena opak. Imbruvica”, w którym zamieszczono kalkulację ceny opakowania Imbruvica w wariantach bez i z RSS.



Uwaga 11

11) analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności dla stanu całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi, stabilnej choroby, bez leczenia (tylko leczenie objawowe) i bez progresji na kolejnym aktywnym leczeniu (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia);

Komentarz

Uzasadnienie zmienności dotyczy Tab. 70 na str. 92 (*Analiza ekonomiczna*).¹³ W ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty kosztu rutynowej opieki medycznej – koszt minimalny i maksymalny. Na wielkość tego kosztu ma wpływ określenie zużycia zasobów dla opisanych stanów (stan całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi, itd.). Oszacowanie zużycia zasobów wykonano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, której szczegółowe wyniki zestawiono w Aneksie 7.8 (Tab. 91).¹³ W modelu w ramach analizy podstawowej użyto median z wyników ekspertów dla poszczególnych zasobów w kolejnych stanach zdrowia. W ramach analizy wrażliwości dla każdego z tych punktów użyto wartości minimalnej i maksymalnej spośród wskazanych przez ekspertów, co zostało odnotowane na str. 90.

Uwaga 12

12) analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 Rozporządzenia, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej w odniesieniu do stanu całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi, stabilnej choroby, bez leczenia (tylko leczenie objawowe) i bez progresji na kolejnym aktywnym leczeniu (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia);

Komentarz

W ramach analizy wrażliwości przetestowano minimalną i maksymalną wartość kosztu rutynowej opieki medycznej, na który składa się zużycie zasobów w poszczególnych stanach zdrowia. Zużycie to określono na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych (por. Uwaga 11). Nie badano wpływu poszczególnych wyników ankiety na wynik całej analizy, a jedynie modyfikując wprowadzone wartości wyników ankiety (wprowadzając wartości maksymalne i minimalne spośród ocen ekspertów) wpływno na obliczany w modelu koszt rutynowej opieki.

Uwaga 13


13) w ramach przedłożonych analiz nie jest możliwa jednoznaczna identyfikacja wszystkich źródeł informacji zawartych w analizach, tj. dokładnych opinii oraz danych ekspertów uczestniczących w Spotkaniach Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka mających

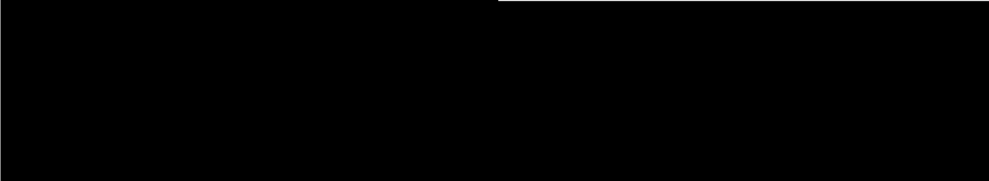
[REDAKTOWANA]
(§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Komentarz

[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]

Uwaga dodatkowa 2

Nie ma także możliwości weryfikacji informacji zawartych w analizach dotyczących wyników badania EPIC MCL – brak jest dokumentów w formacie xlsx:  mających zawierać wyniki badania EPIC



Komentarz

Wyniki z badania EPIC w postaci arkuszy Excel zostały dostarczone w ramach uzupełnienia wniosku.

Uwaga dodatkowa 3

Ponadto wnioskodawca nie odniósł się w analizach do faktu, że bendamustyna po zastosowaniu której ma być stosowana wnioskowana terapia (chyba że występują przeciwwskazania do jej stosowania), zgodnie z jej wskazaniami refundacyjnymi również jest stosowana po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi bendamustyna jest refundowana w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka w przypadku wystąpienia „wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii”). Wzięcie pod uwagę tego zapisu może mieć wpływ na szacowanie populacji docelowej dla ibrutynibu.

Komentarz

Powyższy zapis wskazania dla bendamustyny w ramach Katalogu Chemioterapii wpływa na fakt, że może być ona stosowana:

- w ramach I linii terapii (gdy istnieją przeciwwskazania do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny)
- w ramach II i kolejnych linii terapii (wznowa lub progresja po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii).

Te możliwości zostały uwzględnione w ankiecie rozesłanej do ekspertów a stanowiącej podstawę do budowy założeń w analizie wpływu na budżet (ankieta - patrz Aneks 10.3 w analizie wpływu na budżet; wyniki ankiety wśród ekspertów – patrz Tab. 11, str. 25).

Spis tabel

Tab. 1 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu i wyboru lekarza: perspektywa NFZ, z RSS.....	17
Tab. 2 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu i wyboru lekarza: perspektywa NFZ, bez RSS.....	17
Tab. 3 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu i wyboru lekarza: perspektywa wspólna, z RSS.....	17
Tab. 4 Iloraz kosztu stosowania i efektów zdrowotnych dla ibrutynibu i wyboru lekarza: perspektywa wspólna, bez RSS.....	17

Piśmiennictwo

- ¹ Notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Warszawa, 15 marca 2016.
- ² Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica®.
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/003791/WC500177775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf) [dostęp 07.12.2016]
- ³ Młyńczak K, Golicki D, Niewada M. Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2016.
- ⁴ Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.
- ⁵ Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): A phase 2, randomised, multicentre trial. The Lancet Oncology 2016;17:319-331.
- ⁶ FDA, Drug Approval Package (Imbruvica)
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552Orig1s000TOC.cfm [dostęp: 07.12.2016]
- ⁷ "FDA grants accelerated approval to Ibrutinib (Imbruvica®)"
<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm374857.htm> [dostęp: 07.12.2016]
- ⁸ FDA. Risk assessment and risk mitigation review(s)
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552Orig1s000RiskR.pdf [dostęp: 07.12.2016]
- ⁹ FDA. Label, revised 5/2016. Highlights of prescribing information.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s010s013lbl.pdf [dostęp: 07.12.2016]
- ¹⁰ Imbruvica. Safety, medwatch.
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm433426.htm> [dostęp: 07.12.2016]
- ¹¹ Jurczak W, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma - Results of an international, multicenter, phase 2 study of Ibrutinib (PCI-32765) - EHA Encore. Acta Haematologica Polonica 2013;44:314-318
- ¹² Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16. Epub 2013 Jun 19.
- ¹³ Dobrowolska I, Kamińska E, Młyńczak K, Golicki D, Niewada M. Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2016.