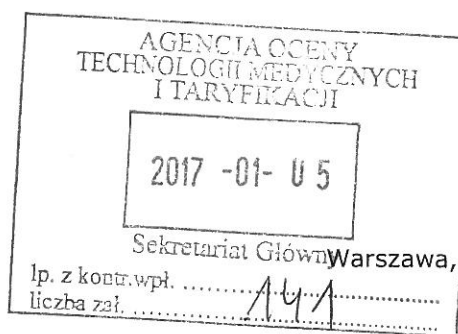


Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iżewska 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



Warszawa, dnia 05 stycznia 2017 r.

Sz. P.
Wojciech J. Matuszewicz
Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. I. Krasickiego 26
02-611 Warszawa

*Dyrektor Wydziału
Matuszewicz W
5.01.17.*

JC/MEA/95/01/2017

Dotyczy: przekazania uwag do analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica®, ibrutynib, kapsułki twarde 140 mg, 120 kapsulek, kod EAN 5909991195144, stosowanego w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C 85.7, C 83.1)

Szanowny Panie Prezesie,

Działając w imieniu wnioskodawcy, tj. Spółki Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o. będącej przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego Janssen – Cilag International NV z siedzibą w Beerse Belgia, w związku z opublikowaniem w BIP AOTMiT analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica®, ibrutynib, kapsułki twarde 140 mg, 120 kapsulek, kod EAN 5909991195144, będącego przedmiotem wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C 85.7, C 83.1)”, zgodnie z obowiązującymi procedurami przekazuję w załączeniu uwagi do przedmiotowej analizy.

Z poważaniem,

W imieniu Wnioskodawcy

Anna Wijata

Wijata

Kierownik ds. Refundacji i Farmakoekonomiki
Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.37.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”

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:

Anna Wijata

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka

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 działalność 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.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 05.01.2017 Wijała

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>str. 22 (Tabela 8), str. 38 (3. komentarz), str. 53 (2. akapit), str. 62 (2. i 3. akapit), str. 64 (4. akapit), str. 68 (3. akapit)</p>	<p>Niewłaściwa charakterystyka komparatora "wybór lekarza" (powinny być polichemioterapie, a nie monoterapie) Wybór komparatora „wybór lekarza” był wynikiem kompromisu pomiędzy zestawem technologii refundowanych we wskazaniu nawracającego i opornego MCL w Polsce, ale nie posiadających dowodów skuteczności w postaci wyników z kontrolowanych badań klinicznych (patrz APD, rozdz. 5, tab. 18), a zestawem terapii rozpatrywanym łącznie w ramach tego samego badania, dla której to opcji odnaleziono dwa badania randomizowane (Hess 2009 oraz Trneny 2016).</p> <p>Uwzględniając zestaw substancji refundowanych w Polsce i wyniki szerokiego 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 (badanie Hess 2009).</p> <p>Pomimo, iż wytyczne oraz eksperci kliniczni wskazują na złożone schematy leczenia jako te stosowane w praktyce klinicznej w Polsce nie odnaleziono dla nich wiarygodnych danych o skuteczności pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych.</p> <p>Wobec takiej sytuacji zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z komparatorem „wybór lekarza”, który składał się z szeregu chemioterapeutyków stosowanych w ramach monoterapii. Jednocześnie podkreślono w raporcie, że komparator w postaci monoterapii będzie pewnym ograniczeniem analizy, ale wybór ten został wsparty przez ekspertów na spotkaniu Advisory Board w marcu 2016 r. Wskazywali oni ponadto, że monoterapie są równie mało skuteczne co polichemioterapie wśród pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie MCL (nie oznacza to, że ich skuteczność jest taka sama, a jedynie mówi o niskiej skuteczności obu wariantów).</p>
<p>str. 23 (Tabela 9), str. 53 (2. akapit)</p>	<p>Użyty komparator zawęży zakres przeprowadzonego przeglądu W tabeli określającej kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego zapisano komparator wyłącznie określony jako „wybór lekarza”. Kryterium to jednak zostało określone na podstawie wcześniej przeprowadzonego szerekiego przeglądu systematycznego wszystkich możliwych do zastosowania terapii w ramach leczenia nawracającego i opornego na leczenie MCL. Zawężenie zakresu kwalifikacji nastąpiło zatem już po przeanalizowaniu wyników przeglądu, wedle których nie odnaleziono wiarygodnych, kontrolowanych badań klinicznych dla wskazywanych przez</p>

	<p>wytyczne schematów leczenia w MCL. Strategia wyszukiwania oraz wyniki szerokiego przeglądu zostały opisane w raportach analizy klinicznej (Rozdziały 8.3, 8.4, 8.5) oraz analizy problemu decyzyjnego (Rozdział 5).</p>
<p>str. 23 (Tabela 9), str. 31 (ostatni akapit), str. 38 (1. komentarz), str. 62 (1. akapit), str. 64 (3. akapit), str. 65 (2. akapit)</p>	<p>Populacja badana jest szersza od wnioskowanej/brak informacji o pacjentach stosujących bendamustynę Szczegółowy zapis wnioskowanego wskazania, tj. określenie populacji docelowej, u której była uprzednio stosowana terapia z bendamustyną lub populacji, która ma do niej przeciwwskazania, wynika przede wszystkim z chęci ograniczenia rozmiaru budżetu na finansowanie technologii oraz skierowania technologii do grupy pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych (w opinii ekspertów klinicznych zgromadzonych na spotkaniu Advisory Board w marcu 2016 r.). Nie wynika z odmiennej skuteczności lub bezpieczeństwa we wspomnianej grupie. 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. W związku z powyższym rozpatrując na wstępie wybór komparatora autorzy raportu podeszli do zagadnienia szeroko, aby móc odnaleźć wszystkie możliwe do zastosowania terapie. Brak w badaniach ibrutynibu informacji o pacjentach stosujących bendamustynę, jednak są to pacjenci po wcześniejszych liniach terapii, co nie wyklucza u nich zastosowania uprzednio bendamustyny (nie stanowi to kryterium wyłączenia z badań).</p>
<p>str. 23 (Tabela 9)</p>	<p>Nie wymieniono jakości życia w ramach kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego dot. punktów końcowych Nie ma to jednak wpływu na kwalifikację badań z uwagi na zakres pozostałych kryteriów włączenia, a dane o jakości życia (jeśli tylko były dostępne) zostały opisane w analizach.</p>
<p>str. 31-32 (2. akapit), str. 38 (4. akapit), str. 39 (1. akapit), str. 53 (1. akapit), str. 62 (ostatni akapit), str. 64-65 (ostatni akapit)</p>	<p>Brak zgodności charakterystyki populacji badań wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego (ze względu na różnice w liczbie przyjmowanych uprzednio terapii) Podstawowym ograniczeniem każdego porównania pośredniego w odniesieniu do bezpośredniego są niezgodności w charakterystykach populacji badań biorących udział w porównaniu. Ograniczenia te zostały wskazane w raportach, jednak w opinii autorów analiz ich waga nie wyklucza przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego. Jak wskazali analitycy Agencji więcej uprzednich linii terapii przyjmowali pacjenci w badaniu Hess 2009 (mediana=3 vs. mediana=2 w badaniu Dreyling 2016), jednak populacje chorych były podobne pod względem stadium zaawansowania choroby (w badaniu Dreyling 2016 94%, a w badaniu Hess 2009 97% pacjentów było w III-IV stopniu zaawansowania choroby wg Ann Arbor), co również ma znaczenie w kontekście oceny skuteczności leczenia, na którą powoływali się analitycy Agencji. Podobieństwo pod względem stadium zaawansowania choroby może jednocześnie podważać argument o wpływie zakresu wcześniejszej terapii na wyniki skuteczności leczenia, gdyż nie odnotowano korelacji liczby wcześniejszych terapii z oceną zaawansowania choroby. Ponadto w badaniu Dreyling 2016 u nieco większej liczby chorych odnotowano blastoidnego, agresywnego chłoniaka (12% w badaniu Dreyling 2016 vs. 8% w badaniu Hess 2009), który przez ekspertów wskazywany jest jako gorzej rokujący. To również mogłoby mieć wpływ na wyniki skuteczności terapii. Mając zatem na uwadze powyższe nie można jednoznacznie wskazać na</p>

	populację gorzej rokującą, a tym samym odnoszącą potencjalnie gorsze wyniki z leczenia.
str. 38 (4. akapit), str. 39 (1. akapit), str. 53 (1. akapit), str. 62 (ostatni akapit), str. 64-65 (ostatni akapit)	<p>Brak zgodności charakterystyki populacji badań wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego (ze względu na rozbieżność liczebności populacji w ramionach badań)</p> <p>Podstawowym ograniczeniem każdego porównania pośredniego w odniesieniu do bezpośredniego są niezgodności w charakterystykach populacji badań biorących udział w porównaniu. Ograniczenia te zostały wskazane w raportach, jednak w opinii autorów analiz ich waga nie wyklucza przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego.</p> <p>Różnica w liczebności populacji ramion obu badań jest jednym z ograniczeń porównania pośredniego wskazywanym w ograniczeniach analizy i jest niejako konsekwencją przeprowadzania porównania pośredniego w przypadku braku dostępnych źródeł dla porównania bezpośredniego. Należy przy tym podkreślić, że badanie Dreyling 2016 jest badaniem o największej liczebności populacji wśród badań odnalezionych w ramach przeglądu. Liczebność populacji badań klinicznych dla schematów leczenia mających stanowić potencjalny komparator w analizie często nie przekraczała 30 chorych (patrz rozdz. 5.2 APD, tab. 18).</p>
str. 30 (1. akapit komentarza), str. 38 (4. akapit), str. 53 (1. akapit)	<p>Brak zgodności kryteriów oceny progresji choroby w badaniach wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego</p> <p>Ograniczenie wskazywane przez analityków Agencji zostało wskazane również przez autorów analiz, jednak w ich opinii waga tego ograniczenia nie wyklucza przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego.</p> <p>Przede wszystkim należy zaznaczyć, że kryteria oceny progresji choroby w obu badaniach są zbieżne, to znaczy metodyka oceny jest spójna; są to wytyczne opracowywane przez tą samą grupę naukowców, z tym że jedne są zaktualizowane w stosunku do drugich, a zastosowanie różnych wytycznych w obu badaniach związane było z czasem przeprowadzania poszczególnych badań i aktualności wytycznych w danym czasie.</p> <p>Różnice w obu wytycznych polegają głównie na różnych metodach oceny zajęcia węzłów chłonnych, która zmieniała się wraz z upływem czasu i rozwojem technologicznym medycyny nuklearnej, w tym metody obrazowania PET-CT. Zasadnicza różnica między kryteriami oceny z 1999 roku a kryteriami z roku 2007 dotyczy określania chorobowych zmian mierzalnych i wiąże się z wprowadzeniem standardu oceny zajęcia węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe w oparciu o wyniki badań wykonywanych metodą PET-CT. Według wytycznych z 1999 roku odpowiedź na leczenie klasyfikowano na podstawie zmniejszenia rozmiarów zajętych przed leczeniem węzłów chłonnych. W kolejnych latach natomiast, po wprowadzeniu powszechnego zastosowania diagnostycznej metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w połączeniu z tomografią komputerową (CT), rozległość zajętych przez komórki nowotworowe obszarów określano na podstawie wyniku PET-CT (+/-), wskazującego zajęcie danego obszaru na podstawie jego podatności na podawaną podczas badania fluorodeoksyglukozę (FDG).</p> <p>Wytyczne Cheson 1999 uwzględniają ponadto możliwość uzyskania całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CRu), jednak w badaniu Hess 2009 nie odnotowano chorych z CRu, zatem nie ma to bezpośredniego wpływu na porównanie obu badań.</p>
str. 62 (ostatni akapit), str. 68	Efekty kliniczne na podstawie komparatora "wybór lekarza" w postaci monoterapii i koszty na podstawie polichemioterapii z badania EPIC

(3. akapit)	<p>Porównanie pośrednie ibrutynib vs "wybór lekarza" jest konsekwencją braku wiarygodnych danych do przeprowadzenia porównania bezpośredniego (lub pośredniego) z wybranym schematem leczenia (temat wyboru komparatora był już opisywany). Dla zachowania spójności danych z raportem analizy klinicznej oraz uwzględniając brak innych źródeł o skuteczności wykorzystano wyniki z badania Hess 2009 dla "wyboru lekarza". Przy szacowaniu kosztów terapii starano się odzwierciedlić praktykę kliniczną w Polsce rozumianą w ramach "wyboru lekarza" i dlatego średni koszt szacowano na podstawie najczęściej stosowanych schematów w Polsce (badanie EPIC MCL). Nie jest możliwe oszacowanie średniej skuteczności tych terapii, bo nie ma dla nich dowodów klinicznych na porównanie z ibrutynibem, a tym bardziej dowodów zagregowanych dla tych terapii. Z kolei uwzględnienie kosztów zgodnie z terapiami wskazywanymi w ramach "wyboru lekarza" w badaniu Hess 2009 nie odzwierciedlałoby rzeczywistych kosztów ponoszonych na obecnie stosowaną terapię MCL w Polsce.</p>
str. 63 (1. akapit), str. 68 (3. akapit)	<p>Skład komparatora skalkulowany na podstawie badania EPIC W ramach oceny kosztu komparatora brano pod uwagę najczęściej stosowane (a nie wszystkie) schematy leczenia z badania EPIC, stąd konieczność ustalenia proporcjonalnego ich udziału w sumarycznym koszcie komparatora rozumianego jako „wybór lekarza”. W ocenie świadomie nie uwzględniano substancji czynnych określonych mianem „inny” z uwagi na fakt, że dotyczą one leków stosowanych w ramach darowizn od producentów, a więc znajdują się poza systemem refundacyjnym. Z tego też powodu pojawiła się konieczność przekalkulowania udziału pozostałych najczęściej stosowanych schematów terapii.</p>
str. 63 (2. akapit)	<p>Nie przedstawiono danych na temat jakości życia pacjentów z badania Hess 2009 Publikacja danych do tego badania nie zawierała wyników dotyczących jakości życia, dlatego przyjęto wyniki jak dla badania Dreyling 2016.</p>
str. 63 (2. akapit)	<p>Założenie, że „wartości użyteczności: bazowej, zmniejszenia użyteczności wynikającego z progresji, zwiększenia użyteczności wynikającego z PFS na kolejnej linii leczenia nie zależą od stosowanej terapii”, stanowi pewne uproszczenie Przyjęto takie założenie z uwagi na brak danych o tych wartościach użyteczności zależnych od poszczególnych rodzajów terapii.</p>
str. 63 (2. i 3. akapit)	<p>Założenie, że „kolejna linia leczenia nie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów” jest dość niepewne Jest to założenie modelu poparte kilkoma argumentami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w modelu byli leczeni wcześniej kilkoma innymi terapiami, co rokuje mniejszym wpływem kolejnych terapii na przeżycie całkowite; • po niepowodzeniu kilku wcześniejszych linii terapii leczenie pacjentów skupia się głównie na poprawie jakości życia niż jego wydłużaniu; • nie odnaleziono dowodów dla oceny skuteczności kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu ibrutynibu; • głównym celem modelowania jest wykazanie różnic pomiędzy interwencją a komparatorami. Pacjenci w kolejnej linii leczenia są leczeni w modelu tak samo bez względu na wcześniejszą linię terapii. Tym

	<p>samym założenie o braku wpływu kolejnej linii leczenia na przeżycie całkowite pozwala na uniknięcie zaburzenia wyników.</p> <p>Założenie to ma stanowić pewne uproszczenie w modelowaniu zjawiska i uśrednienie dla uwzględnianej populacji w praktyce klinicznie leczonej często w odmienny sposób.</p>
str. 63, 64 (2. i 3. akapit)	<p>Założenie, że „kolejna linia leczenia ma takie samo PFS bez względu na wcześniejsze leczenie”</p> <p>Założenie to ma stanowić pewne uproszczenie w modelowaniu zjawiska i uśrednienie dla uwzględnianej populacji w praktyce klinicznie leczonej często w odmienny sposób.</p> <p>Jak wykazano powyżej, nie można jednoznacznie stwierdzić gorszego rokowania populacji badania Hess 2009 w porównaniu do populacji badania Dreyling 2016.</p>
str. 64 (2. i 3. akapit)	<p>Oszacowanie użyteczności poprzez wykorzystanie zestawu wag dla populacji brytyjskiej wyznaczonych metodą handlowania czasem, zatem niereprezentatywnej dla populacji polskiej</p> <p>Nie odnaleziono polskich danych o zmniejszeniu użyteczności z powodu działań niepożądanych, w związku z powyższym przyjęto alternatywne wartości użyteczności, dostępne dla populacji brytyjskiej.</p> <p>Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT (ver. 3.0; str. 57): <i>W rzadkiej sytuacji dostępu do danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego dotyczących wyników pomiarów jakości życia metodami pośrednimi, warto przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. value set). Ze względu na brak dostępu do danych indywidualnych pacjentów, nie było możliwe zaadaptowanie użyteczności do zestawu polskiego (polskiego value set).</i></p>
Komentarz analityka AOTMiT, rozdział 6.1.1, str. 70	<p>Uwaga: W skład „wyboru lekarza”, który został wybrany jako komparator dla ibrutynibu wchodzi bendamustyna</p> <p>Aktualna terapia pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego (PL), składa się z wielu różnych terapii lekowych. W ramach analizy BIA próbowano oszacować aktualny średni roczny koszt dla NFZ leczenia pacjenta spełniającego kryteria kwalifikacji PL. W tym celu posłużono się kosztami 6 najczęściej stosowanych terapii powyżej I linii leczenia u pacjentów chorych na MCL zdiagnozowanych w latach 2011-2014 (wyniki badania EPIC MCL). Wybór liczby schematów lekowych, które posłużyły do oszacowania powyższego kosztu był subiektywny, lecz w przekonaniu autorów BIA wystarczający do oszacowania średniego kosztu terapii. Bendamustyna była w latach 2011-2014 trzecią najczęściej stosowaną terapią lekową w MCL powyżej I linii leczenia. U pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wydaje się że bendamustyna będzie stosowana rzadziej ze względu na kryterium kwalifikacji do PL „uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwskazania do jej stosowania”. Jednak nie można wykluczyć, że część pacjentów również będzie otrzymywała bendamustynę w przypadku kolejnej wznowy choroby pomimo wcześniejszego stosowania tego leku (np. w ramach innego schematu złożonego lub w monoterapii). Ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących terapii aktualnie stosowanych w populacji docelowej posłużono się niekorygowanymi wynikami empirycznymi dla szerszej</p>

populacji.
W celu oceny wpływu na inkrementalne wydatki NFZ uwzględnienia kosztu bendamustyny przy szacowaniu średniego rocznego kosztu leczenia pacjenta kwalifikującego się do PL przeprowadzono dodatkową analizę, w której średni koszt oszacowano uwzględniając wyłącznie schematy: RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC, DHAP. Wykazano, że wykluczenie bendamustyny powoduje wzrost aktualnego średniego kosztu dla NFZ leczenia pacjenta z MCL kwalifikującego się do PL (Tab.1). Tym samym powoduje generowanie mniejszych kosztów inkrementalnych NFZ w przypadku wprowadzenia refundacji ibrutynibu (Tab.2). W powyższym oszacowaniu wykazano, że założenie przyjęte w ramach BIA nie zaniża inkrementalnych wydatków NFZ związanych z wprowadzeniem refundacji ibrutynibu (a więc jest założeniem konserwatywnym – na niekorzyść ocenianego leku).

Tab. 1. Średni roczny koszt dla NFZ leczenia pacjenta kwalifikującego się do PL.

Typ kosztu	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta z perspektywy NFZ	
	Na podstawie 6 najczęściej stosowanych terapii w przypadku nawrotu MCL (z uwzględnieniem bendamustyny)	Na podstawie 5 najczęściej stosowanych terapii w przypadku nawrotu MCL (bez uwzględnienia bendamustyny)
Koszt leków (zł)	49 382,85	58 829,99
Koszt podania leków (zł)	4 853	5 152

Tab. 2. Koszty inkrementalne z perspektywy NFZ, terapii pacjentów z MCL spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (przy założeniach jak w sc. nowym-podstawowym).

Rok refundacji	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty dla wariantu uwzględniającego bendamustynę					
Koszty inkrementalne NFZ z uwzględnieniem RSS (mln zł)	18,7	41,7	42,2	36,4	34,7
Koszty dla wariantu bez bendamustyny					
Koszty inkrementalne NFZ z uwzględnieniem RSS (mln zł)	17,9	40,1	40,5	34,9	33,3

Ograniczenia danych według analityków AOTMiT, rozdział 6.1.1,

Uwaga: Skład komparatora ibrutynibu ustalony w oparciu o wyniki badania EPIC MCL: pominięcie komparatora określonego jako „inny” o największym udziale wśród terapii lekowych stosowanych w MCL powyżej I linii leczenia
Wyniki badania EPIC MCL wskazują, że najczęściej stosowaną terapią wśród pacjentów z oporną lub nawrotową postacią MCL była terapia

str. 72	nazwana „inny”. Udział terapii „inny” wśród terapii stosowanych powyżej I linii leczenia wyniósł 10,4%, natomiast kolejnej terapii 8,7%. Na podstawie uzyskanych danych z badania EPIC MCL nie można określić jaka substancja czynna/substancje czynne wchodziły w skład terapii „inny”, stąd ich koszt nie mógł zostać włączony do szacowania średniego kosztu z perspektywy NFZ leczenia pacjenta spełniającego kryteria kwalifikacji do PL. Z dodatkowych informacji uzyskanych od autorów badania EPIC MCL wynika, że na terapię „inny” składają się różne leki stosowane w ramach darowizn od producentów, a więc nie stanowiące wydatków dla NFZ.
Ograniczenia danych według analityków AOTMiT, rozdział 6.1.1, str. 72	<p>Uwaga: Brak informacji czy w populacji pacjentów, którzy będą leczeni ibrutynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego zostali uwzględnieni pacjenci z MCL, którzy są aktualnie leczeni ibrutynibem w ramach NPP (program wczesnego dostępu do leczenia).</p> <p>Firma Janssen Cilag Polska Sp. z o.o. zobowiązała się w piśmie skierowanym do Ministra Zdrowia, finansować leczenie pacjentów w ramach NPP, bez względu na decyzję refundacyjną dla leku ibrutynib w MCL. Ponadto zakładane jest, że pacjent może być leczony ibrutynibem tylko jeden raz. Oznacza to, że pacjenci obecnie leczeni w ramach programu NPP nie będą wchodzić do programu lekowego.</p> <p>W ramach analizy BIA przyjęto założenie, że obecnie zdiagnozowani pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do PL wejdą do programu w ciągu pierwszych 2 lat jego trwania. Oszacowanie to uwzględnia wszystkich pacjentów spełniających obecnie kryteria kwalifikacji do PL (również pacjentów obecnie leczonych w ramach NPP, spełniających kryteria kwalifikacji do PL). Jest to założenie konserwatywne (niezanizające prognozowanych wydatków NFZ na leczenia pacjentów z MCL w ramach programu lekowego).</p>
Ograniczenia danych według analityków AOTMiT, rozdział 6.1.1, str. 72	<p>Uwaga: Brak uzasadnienia pominięcia kosztów leczenia działań niepożądanych, szczególnie biorąc pod uwagę uwzględnienie tego kosztu w analizie ekonomicznej</p> <p>W analizie BIA pominięto szacowanie kosztów działań niepożądanych ze względu na brak danych odnośnie częstości występowania działań niepożądanych dla terapii lekowych stosowanych w Polsce.</p> <p>W analizie ekonomicznej w ramieniu „wybór lekarza” uwzględniono profil działań niepożądanych odnotowany w badaniu Hess 2009 (działania niepożądane występujące po zastosowaniu monoterapii chemioterapeutykami), co jest ograniczeniem analizy na co zwrócili uwagę autorzy CUA. Ze względu na niepewność szacowania kosztów działań niepożądanych dla „wyboru lekarza” w ramach CUA nie zaimplementowano tych kosztów w BIA, aby nie wprowadzać kolejnych ograniczeń do analizy wpływu na budżet.</p>

* 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.