

Załącznik 1. Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia analiz HTA względem minimalnych wymagań

Przedmiotem wniosku o refundację, programu lekowego jak i analiz HTA jest stosowanie we wnioskowanej populacji pacjentów leczenia **ibrutynibem tylko w monoterapii**, a nie w skojarzeniu z innym leczeniem systemowym CLL. Od początku procesu, od momentu wyboru populacji i opracowania wniosku refundacyjnego celem wnioskodawcy jest poszerzenie dostępu do **monoterapii ibrutynibem** dla najbardziej potrzebujących go pacjentów. Aktualnie **monoterapię ibrutynibem**, zgodnie z programem lekowym B.92 stosują pacjenci z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53, a program ten nie zawiera w swoich zapisach odnośnie do dawkowania leków możliwości łączenia ibrutynibu z innym leczeniem systemowym – ujęto w nim bowiem opis dawkowania **wyłącznie ibrutynibem** – dopuszczając zmiany jego dawkowania zgodnie z ChPL. Tak samo jak w już obowiązującym programie lekowym aktualnie rozpatrywany wniosek obejmuje dopisanie nowych subpopulacji do aktualnego programu lekowego B.92, który w swojej treści zawiera opis stosowania **wyłącznie ibrutynibu**.

Raport HTA jest spójny z wnioskowanym wskazaniem i został ukierunkowany na spójną populację i interwencję – **monoterapię ibrutynibem**: analizowano efektywność kliniczną w oparciu o badanie RESONATE dla monoterapii ibrutynibem, a w ramach analizy ekonomicznej analizowano koszty monoterapii ibrutynibem. [REDACTED]

[REDACTED] Przedmiotem wniosku i przedmiotem oceny jest więc wyłącznie monoterapia ibrutynibem u chorych bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53 (ponieważ chorzy z obecnością tych aberracji cytogenetycznych mają już refundowaną monoterapię ibrutynibem) z szybko nawracającą lub oporną na leczenie CLL.

I. Aktualność przedstawionej dokumentacji: „Strategia wyszukiwania została przeprowadzona dnia 17.01.2018 r., natomiast wniosek refundacyjny został złożony dnia 02.07.2018 r.”

Odp. Pierwsze przeszukanie baz przeprowadzono w dniu 17 stycznia 2018 roku. Natomiast w dniu 29 czerwca 2018 roku przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne, w ramach którego nie odnaleziono nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Informację o przeszukaniu aktualizacyjnym podano w AK Rozdz. 2.3.1 na stronie 18. Analiza kliniczna (Aneks A) została uzupełniona o wyniki uzyskane w toku przeszukania aktualizacyjnego.

„Dodatkowo Agencja zwraca się z prośbą o uwzględnienie aktualnych na dzień otrzymania niniejszego pisma Obwieszczenia MZ, danych DGL oraz prognozy opłacalności.”

Odp. Przedłożona analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 2.07.2018. Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT poniżej przedstawiono wyniki uwzględniające aktualne koszty leków (zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 27. grudnia 2018 roku i danymi DGL obejmującymi okres do października 2018 roku) oraz aktualny próg opłacalności. Przyjęcie aktualnych wartości ma znikomy wpływ na wyniki analiz i nie wpływa na wnioskowanie. Do

wniosku załączono również model ekonomiczny uwzględniający aktualne dane kosztowe i próg opłacalności.

Dodatkowo, od 1 sierpnia 2018 roku obowiązuje nowy ryczałt za diagnostykę w programie lekowym B.92. Wartość ryczałtu wynosi obecnie 2598 zł i jest wyższa niż uwzględniona w analizach CUA i BIA (1379,58 zł). Niemniej jednak zwiększona wartość ryczałtu odzwierciedla konieczność wykonania badania pod kątem delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 przy kwalifikacji pacjenta do obecnie obowiązującego programu lekowego dla ibrutynibu. Populacja docelowa w obecnie procedowanym wniosku obejmuje pacjentów, u których nie będą wykonywane badania genetyczne, zatem koszt diagnostyki dla tej populacji będzie niższy niż obecny ryczałt. W konsekwencji w analizach dla wnioskowanej populacji zasadne jest uwzględnienie ryczałtu w wysokości obowiązującej przed 1 sierpnia 2018 roku.

Tabela 1.
Zestawienie zmian w modelu ekonomicznym

Nazwa substancji	Analiza złożona 2.07.		Aktualizacja	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Koszty uwzględnione w analizie [za 1 mg]				
Bendamustyna	5,06 zł	2,24 zł	3,35 zł	1,41 zł
Rytuksymab	12,84 zł	9,54 zł	12,84 zł	9,49 zł
Fludarabina PO	8,73 zł	8,73 zł	8,73 zł	8,73 zł
Cyklofosfamid IV	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł
Cyklofosfamid PO	0,03 zł	0,03 zł	0,03 zł	0,03 zł
Chlorambucyl	5,07 zł	4,93 zł	5,07 zł	4,92 zł
Deksametazon	0,64 zł	0,64 zł	0,65 zł	0,65 zł
Próg opłacalności				
Próg opłacalności	134 514 zł		139 953 zł	

Tabela 2.
Wyniki analizy ekonomicznej – perspektywa NFZ

Kategoria	IBR	SOC	IBR vs SOC
QALY	■	■	■
■			
Koszty całkowite [zł]	■	■	■
CUR [zł / QALY]	■	■	■
ICUR [zł / QALY]	■	■	■
Cena progowa (ICUR) [zł]	■	■	■
Cena progowa (CUR) [zł]	■	■	■
■			
Koszty całkowite [zł]	■	■	■

Kategoria	IBR	SOC	IBR vs SOC
CUR [zł / QALY]	█	█	█
ICUR [zł / QALY]	█	█	█
Cena progowa (ICUR) [zł]	█	█	█
Cena progowa (CUR) [zł]	█	█	█

Tabela 3.
Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ

Scenariusz	I rok	II rok
█		
Scenariusz istniejący	█	█
Scenariusz nowy	█	█
Wydatki inkrementalne	█	█
█		
Scenariusz istniejący	█	█
Scenariusz nowy	█	█
Wydatki inkrementalne	█	█

II. Analiza kliniczna:

1. „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie nie rozpatrywano możliwości stosowania wnioskowanej interwencji w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. W związku z powyższym w ramach przeglądu nie odnaleziono publikacji dotyczącej badania HELIOS Chanan-Khan A, *Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study*, Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):200-211 (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).”

Odp. Interwencją, dla której został złożony wniosek o refundację wraz z raportem HTA jest stosowanie **ibrutynibu w monoterapii**. W ramach projektu programu lekowego w kolumnę dotyczącą stosowanych terapii wpisano wyłącznie ibrutynib (nie uwzględniono zapisu dopuszczającego zastosowanie ibrutynibu z bendamustyną i rytuksymabem, nie podano też dawkowania bendamustyny i rytuksymabu).

Ponadto przedmiotowy wniosek dotyczy poszerzenia istniejącego programu lekowego, w ramach którego stosowany jest właśnie ibrutynib w monoterapii. Dla uniknięcia wątpliwości w analizach HTA doprecyzowano zapisy odnoszące się do ocenianej interwencji – podkreślono, że stanowi ona monoterapię IBR.

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). Przedstawiona w analizie strategia

wyszukiwania obejmuje jedynie wyniki dla porównania pośredniego ibrutynibu i ofatynibu. Nie zaprezentowano natomiast strategii wyszukiwania dla porównania bezpośredniego ibrutynibu z terapią standardową”.

Odp. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono strategię wyszukiwania, której celem była identyfikacja badań dla ibrutynibu oraz badań umożliwiających porównanie pośrednie z terapią standardową przez wspólną grupę referencyjną tj. ofatumumab. W tym celu zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do ibrutynibu oraz ofatumumabu, które połączono operatorem ‘OR’ (np. w AK Aneks A, Tabela 33, pulę haseł dla IBR #21 połączono operatorem OR z pulą haseł dla OFA #26: „#21 OR #26”).

Tak zbudowana strategia wyszukiwania jest szeroka i umożliwiała odnalezienie badań, w których oceniano ibrutynib – niezależnie od rodzaju komparatora. Oznacza to, że zastosowana strategia umożliwiała zatem także odnalezienie badań do „porównania bezpośredniego ibrutynibu z terapią standardową” – gdyby takie badanie istniało (IBR vs SoC), zostałyby zidentyfikowane w ramach strategii obejmującej hasła dla ibrutynibu. Nie odnaleziono jednak takich badań.

III. Analiza ekonomiczna

1. „W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano:

- horyzontu czasowego analizy ekonomicznej zgodnego z horyzontem badania klinicznego RESONATE”

Odp. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku „w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni”. Ponadto wytyczne stanowią, że „horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów”.

W świetle powyższego **przeprowadzenie analizy dla horyzontu czasowego równego czasowi obserwacji w badaniu klinicznym stałoby w sprzeczności z Wytycznymi**, gdyż uwzględniony horyzont czasowy byłby zbyt krótki, żeby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami IBR oraz SOC stosowanymi w leczeniu pacjentów z populacji docelowej wskazanej we wniosku. Jedynym horyzontem czasowym, gwarantującym wiarygodne i pełne oszacowanie opłacalności terapii dla rozważanego problemu decyzyjnego, jest horyzont dożywotni. W szczególności typową cechą większości modeli ekonomicznych jest zależność: im krótszy horyzont czasowy, tym korzystniejsze wyniki dla komparatora ze względu na nieuprawnione zaniżanie długoterminowej skuteczności ocenianej interwencji. Stąd przyjęcie krótszego horyzontu czasowego prowadziłoby najpewniej do błędnego wnioskowania dot. opłacalności interwencji ocenianej.

Dożywotni horyzont czasowy jest również rekomendowany w ramach wytycznych HTA z innych państw, takich jak: Wielka Brytania (NICE, „*Many technologies have impacts on costs and outcomes over a patient’s lifetime. In such instances, a lifetime time horizon for clinical and cost*

effectiveness is usually appropriate. A lifetime time horizon is required when alternative technologies lead to differences in survival or benefits that persist for the remainder of a person's life) [1] czy Kanada (pCODR, "A lifetime horizon is preferred for an oncology economic evaluation") [2], a także w zaleceniach ISPOR-SMDM ("The time horizon of the model should be long enough to capture relevant differences in outcomes across strategies. A lifetime time horizon may be required") [3]. Ponadto w analizie ekonomicznej dla IBR przedłożonej NICE [4] najkrótszy testowany w ramach analizy wrażliwości horyzont czasowy wyniósł 10 lat.

Jednocześnie ze względu na zalecenie dot. testowania horyzontu czasowego w ramach analizy wrażliwości zawarte w Wytycznych AOTMiT („Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości”) w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej testowano alternatywne założenie dotyczące horyzontu czasowego (horyzont czasowy równy medianie przeżycia w ramieniu interwencji ocenianej, ████████).

Reasumując w świetle Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. brak jest podstaw do kwestionowania spełnienia zapisów § 5 ust. 9 pkt 1 w zakresie horyzontu czasowego. Ponadto, wytyczne **AOTMiT nie obligują do przeprowadzenia analizy wrażliwości dla horyzontu czasowego równego czasowi obserwacji w badaniu klinicznym**, który jest zbyt krótki dla celów analizy ekonomicznej opracowanej w rozważanym wskazaniu.

- „powierzchni ciała pacjentów, dawkowanie niektórych leków (benadamustyna, rytuksymab, fludarabina) skorelowane jest z powierzchnią ciała”

Odp. Analiza ekonomiczna została uzupełniona o analizę wrażliwości dla alternatywnego założenia dot. powierzchni ciała pacjentów. W przytoczonym scenariuszu analizy wrażliwości uwzględniono dane dot. powierzchni ciała pacjentów określone na podstawie danych GUS. Wyniki analizy opracowane dla tego scenariusza wskazują, że parametr ten ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

- „możliwości stosowania ibrutynibu zgodnie z zapisami ChPL („Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL...”), uwzględnienie terapii ibrutynibem w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem wpłynie na wzrost kosztów terapii”

Odp. Przedłożony wniosek dotyczy stosowania **ibrutynibu w monoterapii**, zatem przeprowadzenie wnioskowanej analizy wrażliwości byłoby niezgodne z wnioskowanym wskazaniem.

- „uwzględnienia w modelu ekonomicznym, po uzyskaniu remisji, możliwości przeprowadzenia przeszczepu alloSCT (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)”.

Odp. AlloSCT nie stanowi standardowej praktyki terapeutycznej – może zostać zastosowany jedynie w remisji u niewielkiego odsetka pacjentów młodszych, bez chorób współtowarzyszących. W badaniu RESONATE tylko jeden pacjent (w grupie kontrolnej) przerwał terapię ze względu na przeprowadzenie alloSCT. Jednocześnie struktura dostosowywanego modelu ekonomicznego nie uwzględnia możliwości przeprowadzenia alloSCT. Podobnie w innych odnalezionych analizach ekonomicznych dla IBR w ramach przeszukania systematycznego raportowanego w

przedłożonej analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości przeprowadzenia alloSCT po uzyskaniu remisji w ramach terapii z zastosowaniem IBR lub komparatorów.

Brak jest zatem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego modelowania dalszych kosztów i efektów związanych z terapią pacjenta po alloSCT. W świetle powyższych spostrzeżeń powyższym można wnioskować, że przeprowadzenie alloSCT po IBR / SOC będzie miało miejsce w bardzo rzadkich sytuacjach, a ewentualne modelowanie będzie obciążone znacznym stopniem niepewności. W konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia analizy wrażliwości w tym zakresie, jednak ze względu na fakt, że alloSCT będzie przeprowadzane bardzo rzadko, można wnioskować, że potencjalne uwzględnienie alloSCT w modelu nie wpłynęłoby istotnie na wnioskowanie z analizy.

2. „Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych (odrębnie) z wyszczególnieniem kosztów leków (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).”

Odp. Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej została uzupełniona o wyszczególnienie kosztów leków.

IV. Analiza wpływu na budżet

1. „Analiza nie zawiera oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Nie przedstawiono danych odnośnie liczby pacjentów leczonych ibrutynibem w ramach aktualnego programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą limfocytową (ICD-10 C91.1).”

Odp. Program lekowy „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” finansowany jest od września 2017 roku. Do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53. Ze względu na krótki czas refundacji, w momencie złożenia wniosku, nie było dostępnych danych raportujących liczebność pacjentów w tym programie, co zostało opisane w analizie wpływu na budżet (rozd. 1.3.2). Zgodnie z danymi NFZ, w 2017 roku nie było pacjentów leczonych ibrutynibem w ramach programu B.92. Aktualne dane NFZ wskazują na 110 pacjentów leczonych w tym programie w I połowie 2018 roku.

„Ponadto, Agencja zwraca się z prośbą o wyjaśnienie, czy do oszacowania liczebności populacji docelowej pacjentów z opornością na chemioimmunoterapię (Populacja 2) uwzględniono chorych leczonych obinutuzumabem w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C 91.1).”

Odp. W ramach obliczeń liczebności populacji docelowej nie uwzględniono bezpośrednio danych dotyczących liczby pacjentów w programie lekowym dla obinutuzumabu. Na potrzeby analizy wpływu na budżet korzystano z danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia oraz danych uzyskanych od ekspertów w ramach

przeprowadzonego badania ankietowego. Liczba pacjentów leczonych obinutuzumabem uwzględniona została zatem w odpowiedziach ekspertów klinicznych.

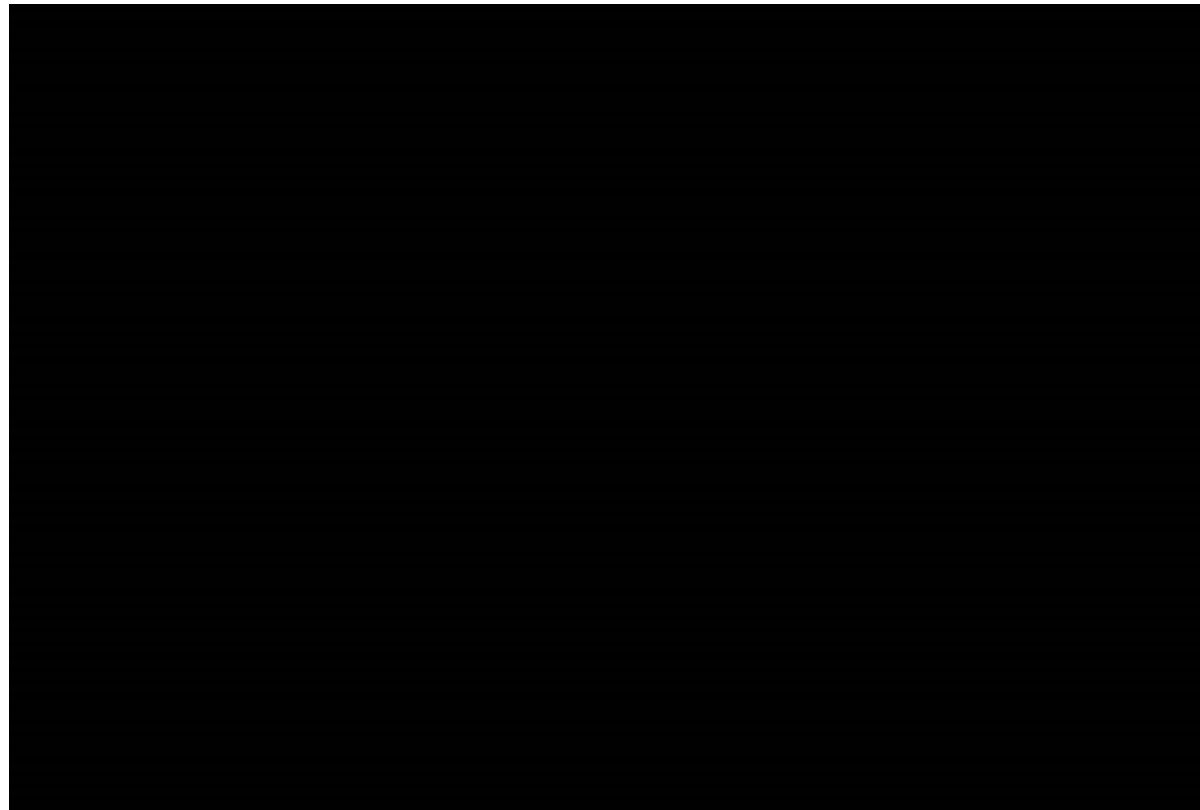
V. Wskazanie źródeł danych

1. „Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). W analizach nie przedstawiono pełnej ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na cele wykonania analiz.”

Odp. W załączeniu do niniejszego pisma przekazano ankiety przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych.

[Redacted text]

[Redacted text]



Referencje

1. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
2. Mittmann N, Evans WK, Rocchi A, Longo CJ, Au H-J, Husereau D, Leighl NB, Isogai PK, Krahn MD, Peacock S, Marshall D, Coyle D, Taylor SCM, Jacobs P, Oh PI. (2012) Guidelines for health technologies: specific guidance for oncology products in Canada. *Value Health* 15(3):580–585.
3. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M, ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. (2012) Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Med Decis Making* 32(5):678–689.
4. Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. NICE 2016. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/committee-papers>.