

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
produktu leczniczego Blincyto®
(blinatumomab) w odpowiedzi na
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie
OT.4331.62.2019.TG.3*

Instytut Arcana

Ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Kraków

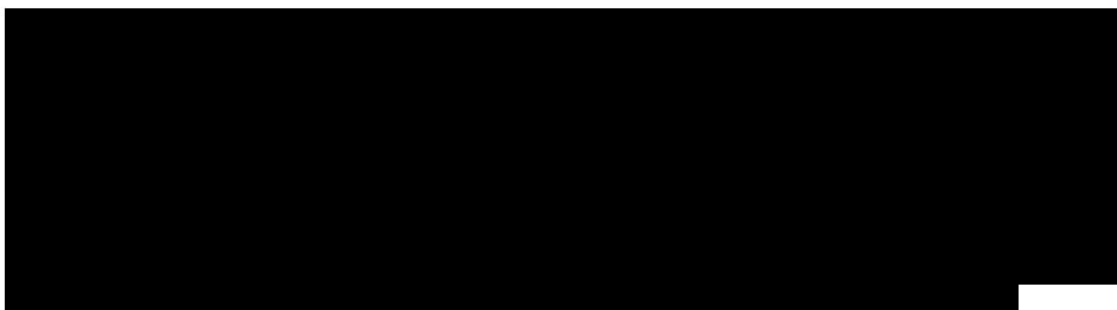
Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2019

Uwagi zawarte w piśmie OT.4331.62.2019.TG.3 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

1. UWAGA AOTMIT:



ODPOWIEDŹ INAR:

W ramach kalkulacji ceny leku rozważanego w ramach profilaktyki GvHD (cyklosporyna) uwzględniono dane DGL pochodzące z okresu I-XII 2018 a zatem aktualne na dzień złożenia wniosku, co opisano w rozdziale 2.3.9.6. (strona 39) przedłożonej analizy ekonomicznej. A zatem jedynie wskazana w piśmiennictwie przedłożonej analizy ekonomicznej data dostępu jest niepoprawna.

Należy jednak zauważyć, iż ww. koszt cyklosporyny dotyczy profilaktyki GvHD prowadzonej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, który nie stanowi ceny ani technologii wnioskowanej ani technologii opcjonalnej. Oznacza to, że § 2 Rozporządzenia nie ma w tej sytuacji zastosowania. Dodatkowo koszt cyklosporyny uwzględniony został zarówno w ramieniu interwencji ocenianej jak i komparatora, a zatem wszelkie zmiany tej kategorii kosztu nie wpłynęłyby znacząco na wyniki analizy ekonomicznej.

2. UWAGA AOTMIT:



ODPOWIEDŹ INAR:

W ramach przedłożonej Analizy Problemu Decyzyjnego w części dotyczącej uzasadnienia wyboru komparatora wskazano, iż „biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną dotyczącą postępowania w przypadku wystąpienia MRD, brak jest obecnie opcji alternatywnej w omawianym wskazaniu. Zgodnie z zapisami Minimalnych Wymagań, w przypadku gdy nie istnieje żadna technologia opcjonalna zaleca się przeprowadzanie porównania z naturalnym przebiegiem choroby odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę brak opcji alternatywnej w omawianym wskazaniu prosba o wyszczególnienie refundowanych technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania opisana w § 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia nie znajduje zastosowania.



nie ma w Polsce innego leczenia niż terapia binatumomabem w ocenianym wskazaniu, czyli eliminacji choroby resztkowej u chorych z ALL, którzy uzyskali remisję całkowitą po zastosowaniu chemioterapii. Obecnie chorzy Ci otrzymują jak najszybciej przeszczep. Niestety przez obecność choroby resztkowej pacjenci tacy mają często nawrót choroby. Jedynie blinatumomab ma rejestrację w MRD i udowodnioną skuteczność, a

dzięki zastosowaniu tej terapii przed przeszczepem chory nie ma nawrotu choroby a nawet może uzyskać całkowite wyleczenie.

3. UWAGA AOTMiT:



ODPOWIEDŹ INAR:

Poniżej zaprezentowano uzupełnienie w zakresie tabelarycznego przedstawienia danych dla punktu końcowego przeszczepienie HSCT oraz AE prowadzące do zgonu (dotyczy podrozdziałów 4.2.5 oraz 4.4.1 AKL)

Tabela 1. Tabelaryczne przedstawienie wyników dla wybranych punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Przeszczepienie HSCT	BLAST (Goekbudget 2018)	Blinatumomab	110	74 (67)
AE prowadzące do zgonu	BLAST (Goekbudget 2018)	Blinatumomab	116	2 (1,7)*

* AE prowadzące do zgonu, które wystąpiły w trakcie leczenia blinatumomabem

4-9. UWAGA AOTMiT:

4) Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (**§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia**).

5) Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera opisu założeń, na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (**§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia**).

6) Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, tymczasem analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań współczynnika CER dla technologii wnioskowanej w wariantcie z uwzględnieniem i w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz oszacowania ceny, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi komparatora o najniższym CER, w wariantcie z uwzględnieniem i w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego RSS (**§ 5. ust. 5 Rozporządzenia**).

7) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie 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, tymczasem w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii (**§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia**).

8) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie 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, tymczasem w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).

9) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2, tymczasem analiza ekonomiczna nie zawiera „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

W przedłożonej analizie ekonomicznej przedstawiono uzasadnienie, wskazujące, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (rozdział 2.1.8 AE).

Zgodnie z przedłożoną analizą problemu decyzyjnego biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną dotyczącą postępowania w przypadku stwierdzenia minimalnej choroby resztkowej u dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji, nie ma dostępnych w Polsce refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w ww. wskazaniu ani też leków o tym samym co blinatumomab mechanizmie działania. Uwzględniając powyższe oraz **kierując się przyjętą przez AOTMiT wykładnią art. 13 ustawy o refundacji przyjęto, iż nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, gdy brak jest na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w rozważanym wskazaniu.** Powyższa interpretacja art. 13 ustawy o refundacji była wielokrotnie przytaczana przez AOTMiT, co zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przyjęta przez AOTMiT wykładnia art. 13 ustawy o refundacji w przypadku braku refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w rozważanym wskazaniu w Polsce - przykładowe cytaty

Rodzaj publikacji	Interwencja wnioskowana	Komparator	Odniesienie do art. 13 ustawy o refundacji
AWA Nr: AOTMiT-OT-4350-11/2015 [1]	Adrenalina WZF	Nie istnieje	„...z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji”
AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-14/2015 [2]	Cometriq	Najlepsze leczenie wspomagające	„...z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji”
AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-25/2015 [3]	Olysio	Brak leczenia lub leczenie objawowe	„W populacji pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN nie ma aktualnie refundowanego komparatora, w związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”
AWA Nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 [4]	Carbaglu	Opieka standardowa	„W związku z brakiem na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, ani też leków o tym samym mechanizmie działania w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2016 [5]	Esmya	Naturalny przebieg choroby	„W związku z tym, że nie ma refundowanego komparatora przesłanki o których mowa w art. 13 ustawy refundacyjnej nie zachodzą.”
AWA Nr:OT.4331.35.2018 [6]	Inflectra	Najlepsze leczenie	„W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 107/2018 [7]		wspomagające BSC	„W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

10. UWAGA AOTMiT:

Analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Dokument elektroniczny, o który prosi AOTMiT został pierwotnie dołączony do analizy racjonalizacyjnej. W załączeniu do niniejszego pisma Wnioskodawca przesyła ponownie ww. dokument elektroniczny (plik AR_Blinicyto_MRD), w którym zawarto wszystkie kalkulacje, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również umożliwiający przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami.

11. UWAGA AOTMiT:

„10) Analizy wnioskodawcy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. Dane przedstawione w punktach 14 i 17 w bibliografii do analizy klinicznej nie umożliwiają jednoznacznej identyfikacji publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Poniżej przedstawiono bardziej szczegółowe dane bibliograficzne wykorzystanych w analizach publikacji wskazanych przez AOTMiT:

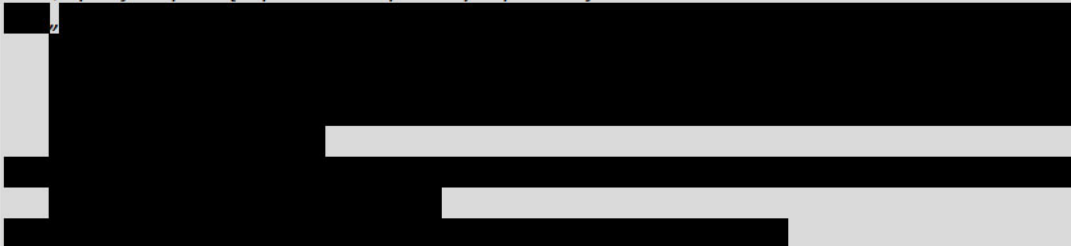
Tabela 3. Dane bibliograficzne wybranych pozycji z piśmiennictwa analiz HTA dla produktu leczniczego Blinicyto®

Rodzaj analizy	Numer pozycji	Szczegółowe dane bibliograficzne
AKL	14	Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
	17	Gökbuget N, Dombret H, Zugmaier G, et al., 554, Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Adults with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Median Overall Survival (OS) Is Not Reached in Complete MRD Responders at a Median Follow-up of 53,1 Months, ASH Annual Meeting, 3 December 2018

DODATKOWE PROŚBY AOTMiT:

Prośba 1.

„Ponadto, uprzejmie proszę o przekazanie poniższych publikacji:



ODPOWIEDŹ INAR:



Ad. do dokumentu 1. „







- APD: rozdział 3.1 oraz 8.1;
- BIA: Załącznik 2.2.

W pozostałych analizach (klinicznej, ekonomicznej, racjonalizacyjnej) nie odwoływano się bezpośrednio do wyników konsultacji eksperckich, stąd nie zamieszczono w nich odpowiedzi uczestników konsultacji.

Ad. do dokumentu 2 
 powyższy dokument został dołączony do pakietu piśmiennictwa przekazanego AOTMiT wraz z analizami. Załączono go ponownie do niniejszego uzupełnienia (plik: PALG ALL7).

Ad. do dokumentu 3. 


.

Prośba 2.

„...przeprowadzenie obliczeń cen progowych zgodnie z obowiązującym progiem opłacalności wynoszącym 147 024 zł (Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość z dnia 4 listopada 2019 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wys-progu/>).”

ODPOWIEDŹ INAR:

W poniższych tabelach (Tabela 4 i Tabela 5) przedstawiono wyniki analizy progowej przy uwzględnieniu progu opłacalności wynoszącego 147 024 PLN/QALY. Jest to aktualizacja wyników przedstawionych w rozdziale 2.6.5 przedłożonej analizy ekonomicznej. Zgodnie z prośbą AOTMiT nowy próg opłacalności zaimplementowano do modelu ekonomicznego (patrz plik załącznik 1 do niniejszego uzupełnienia tj. plik BLINCYTO_Poland_MRD_CEM_2019-12-17).

Zarówno w przypadku analizy głównej, jak i każdego wariantu analizy wrażliwości, ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto®, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia

ZAŁĄCZNIKI

[REDACTED]

PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Adrenalina WZF (adrenalina) we wskazaniu: Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4350-11/2015.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cometriq (kabozantynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-14/2015.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Olysio (symeprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-25/2015.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leków CARBAGLU (kwas kargluminowy) we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4350-28/2015.
5. Rekomendacja nr 64/2016 z dnia 21 października 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: „Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy”. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/162/REK/RP_Esmya_64_2016_KW.pdf].
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Inflectra (infliksymb) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.35.2018.
7. Rekomendacja nr 107/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymb), 100 mg, 1 fiołka proszku, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.
8. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.21.2019.