

Warszawa, dn. 15 marca 2023 r.

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2
02-032 Warszawa

Dotyczy: odpowiedzi na pismo znak OT.423.1.1.2023.2.IT z dnia 21 lutego 2023 r. w przedmiocie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dla leku Scemblix (asciminib), stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo o sygnaturze OT.423.1.1.2023.2.IT z dnia 21 lutego 2023 r., dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Scemblix, Asciminibum, Tabletki powlekane, 20 mg, 60, tabl., GTIN:07613421131616,
- Scemblix, Asciminibum, Tabletki powlekane, 40 mg, 60, tabl., GTIN: 07613421131623

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”, w imieniu Wnioskodawcy – Novartis Poland Sp. z o.o. przekazuję wyjaśnienia względem uwag zawartych w przedmiotowym piśmie AOTMiT.

Jednocześnie informuję, że opisane poniżej uzupełnienia zostały uwzględnione w zaktualizowanych wersjach analiz, stanowiących załącznik do niniejszego pisma, jak również zaktualizowano analizę kliniczną o dane pochodzące z pełnotekstowej publikacji z badania ASCSEMBL: Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C i wsp. *Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL*. Leukemia 2023.

Załączone analizy zastępują pierwotne analizy złożone wraz z wnioskiem refundacyjnym.

Łączę wyrazy szacunku,

Weronika Brzoszczyk
Kierownik ds. Refundacji i Polityki Cenowej

Uwaga 1.

„I. W ramach wszystkich analiz:

1) Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizach nie uwzględniono Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r., które było dostępne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.”

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet oraz analiza racjonalizacyjna zostały zaktualizowane o informacje zgodne z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 roku.

Tym samym uwzględniono koszt kolejnych odpowiedników dazytynibu (Dasatinib Stada, Dasatinib Zentiva), które zostały objęte refundacją od 1 marca 2023 roku (w analizach koszt dazatynibu został określony na poziomie kosztu najtańszego odpowiednika w Wykazie). Ww. aktualizacja spowodowała zmianę wniosków z analizy uprzednio przedkładanej Agencji. Zaktualizowano również koszt imatynibu – uwzględniono średni koszt 1 mg imatynibu w grudniu 2022 roku zgodnie z komunikatem NFZ z dnia 1 marca 2023 roku.

Uwaga 2.

„II. W ramach analizy ekonomicznej:

2) 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 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono uzasadnienia dla braku uwzględnienia asciminibu w ramach terapii kolejnej linii, tj. po niepowodzeniu leczeniem inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji we wnioskowanym wskazaniu – zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego asciminib nie mógłby być zastosowany tylko po terapii ponatynibem, który należy do leków trzeciej generacji. W nawiązaniu do powyższego punktu proszę o wyjaśnienie dodatkowej wątpliwości. Z opisu i przedstawionej struktury modelu ekonomicznego (zakładka 'Overview' i 'Settings') wynika, iż skupia się on wyłącznie na ocenie

efektywności kosztowej asciminibu w leczeniu trzeciej linii, co wydaje się nie odpowiadać w pełni wnioskowanemu wskazaniu. Dodatkowo nie jest to konsekwentne z opisem modelu przedstawionym w analizie ekonomicznej, gdzie wskazuje się na modelowanie pacjenta w 3+ linii leczenia.”

Odpowiedź:

Populacja pacjentów uwzględnionych w analizie ekonomicznej odpowiada pełnej populacji pacjentów włączonych do badania klinicznego ASCEMBL (dla porównania z bosutynibem) oraz populacji pacjentów uwzględnionych w ramach MAIC (dla porównania z pozostałymi komparatorami). Uwzględniono tym samym populację chorych, u których możliwe było zastosowanie ponatynibu przed zastosowaniem wnioskowanej technologii. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Analizie klinicznej Wnioskodawcy przed włączeniem do badania ASCEMBL 41 pacjentów stosowało ponatynib (17,6% uczestników badania). Nie są dostępne analizy danych z badania ASCEMBL pomijające tych pacjentów i na tej podstawie nie można było przeprowadzić analizy ekonomicznej wyłącznie w grupie pacjentów, u których przed włączeniem do badania nie stosowano ponatynibu. Co więcej, takie podejście obniżałoby wiarygodność porównania ekonomicznego (zakłócałoby proces randomizacji wdrożony w badaniu), gdyż rodzaj leczenia poprzedzającego włączenie do badania nie był czynnikiem uwzględnionym przy randomizacji (nieobserwowane czynniki zakłócające mogłyby nie być równomiernie rozłożone między ramionami badania).

Skrócony opis modelu centralnego uwzględniał akronim „3L” przy opisywaniu wskazania. Niemniej jednak był to wyłącznie skrót opisujący wnioskowane wskazanie. W modelu analizy ekonomicznej uwzględniono dane kliniczne dotyczące pełnych populacji pacjentów z badań klinicznych. W ramach badania ASCEMBL 48% pacjentów (najwięcej) stosowało porównywane technologie medyczne w III linii leczenia; pozostali – w kolejnych liniach leczenia, w tym 6% w VI i kolejnych liniach leczenia.

Uwaga 3.

„3) Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zdaniem Agencji pominięto istotny parametr modelu. W ramach analiz wrażliwości nie testowano scenariusza, w którym:

- względna intensywność dawki (RDI) odpowiadałaby wartościom z badań klinicznych uwzględnionych do oceny skuteczności porównywanych technologii;*
- w kolejnej linii leczenia wykluczono możliwość ponownego zastosowywania tego samego leku;*

- *przeżycie pacjentów poddanych allo-HSCT określono na podstawie alternatywnych źródeł, np. wskazanej przez NICE i SMC publikacji Niederwieser 2021.*

Odpowiedź:

Do analizy wrażliwości dodano 3 scenariusze odnoszące się do RDI i schematów kolejnych linii leczenia po zastosowaniu komparatora: scenariusze DSA 86, DSA 87, DSA 88 w analizie ekonomicznej oraz scenariusze SA 91, SA 92, SA 96 analizy wpływu na budżet.

Nie są dostępne szczegółowe informacje na temat względnej intensywności dawki komparatorów. Na podstawie wyników badania ASCEMBL ustalono jedynie średnią wartość RDI dla asciminibu (88,9%) i bosutynibu (85%). Co więcej, w przypadku ponatynibu nie uwzględniono obniżenia kosztu leku ze względu na redukcję dawki (tj. RDI=100%), gdyż sposób refundacji ponatynibu zakłada taki sam koszt dobowych dawek tego leku niezależnie od liczby podawanych mg (brak liniowej zależności kosztu leku i jego dawki). Świadczą o tym takie same ceny i limity finansowania prezentacji leków Iclusig 45 mg (30 tabl.) i Iclusig 15 mg (60 tabl.) oraz dane NFZ dotyczące kwoty refundacji za te prezentacje. Na podstawie dostępnych danych NFZ ustalono m.in., że średni koszt opakowania Iclusig 45 mg byłby wyższy od aktualnego limitu finansowania, jeżeli w praktyce klinicznej występowałaby liniowa zależność kosztu opakowania Iclusig od jego zawartości (tj. taki sam koszt za mg niezależnie od stosowanej prezentacji leku). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono RDI nilotynibu, bosutynibu, dazatynibu na poziomie 85%.

W trakcie przeprowadzenia adaptacji modelu analizy ekonomicznej nie uzyskano danych z badania Niederwieser 2021, które mogłyby zostać włączone do modelu. Niemniej jednak, w analizie wrażliwości testowano wpływ całkowitego pominięcia allo-SCT oraz dwukrotnie zwiększonego prawdopodobieństwa jego przeprowadzenia (scenariusze DSA 29 i DSA 30). Wyniki tych scenariuszy wskazały, że uwzględnienie allo-SCT ma tylko niewielki do umiarkowanego wpływ na wyniki.

Uwaga 4.

„III. W ramach analizy wpływu na budżet

4) Analiza nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy przyjęto, że wielkość populacji docelowej jest tożsama z liczbą pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana, tj. wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z ChPL Scemblix zastosowanie leku odnosi się do

chorych leczonych ogólnie co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej. Z kolei według zapisów uzgodnionego programu lekowego, asciminib będzie mógł być zastosowany po uprzednim leczeniu imatynibem oraz inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji – oznacza to, że do terapii produktem Scemblix nie będą kwalifikować się pacjenci, którzy stosowali wcześniej ponatynib, należący do trzeciej generacji. W związku z tym, wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego.”

Odpowiedź:

Mając na uwadze brak szczegółowych informacji na temat historii leczenia poszczególnych pacjentów z analizowanej populacji w Polsce, w analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto refundację wnioskowanej technologii u wszystkich chorych w III lub kolejnej linii. Ankietowani eksperci wskazywali wprawdzie, że we wnioskowanym wskazaniu stosowane są przede wszystkim bosutynib i ponatynib. Niemniej jednak nie można wykluczyć, że u części pacjentów ponatynib może być stosowany na wcześniejszych liniach.

Mając powyższe na uwadze, do analizy wrażliwości dodano scenariusze zmniejszające liczebność populacji docelowej o 17,6%, tj. zgodnie z udziałem takich pacjentów w badaniu ASCEMBL. Dodano scenariusze o numerach SA 93, SA 94 i SA 95 dla odpowiednio wariantów liczebności populacji: prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego.

Uwaga 5.

„IV. Inne uwagi:

5) Analizy, o których mowa w §1, nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Uwaga dotyczy nieprzedstawienia części danych osobowych ekspertów klinicznych, których opinie wykorzystano m.in. do wskazania opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą białaczką szpikową po nieskuteczności lub nietolerancji wcześniej zastosowanych dwóch leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. W bibliografii APD w wynikach badania ankietowego wskazano siedem ankiet ekspertów klinicznych, z kolei w analizie powoływano się na wykorzystanie opinii ośmiu ekspertów klinicznych.”

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia analiz dostarczono ankietę pochodzącą od ósmego eksperta uczestniczącego w badaniu ankietowym.

Uwaga 6.

„Ponadto, w związku z publikacją nowego obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację analizy ekonomicznej o nowy próg opłacalności (175 926 zł/QALY).”

Odpowiedź:

Zgodnie z prośbą Agencji analizę ekonomiczną zaktualizowano o nowy próg opłacalności (175 926 PLN/QALY).