

Warszawa, dn. 18.06.2025

Sz. P.

Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 29 maja 2025 r. znak OT.423.1.32.2025.12.AS.KaK.– lek Tecartus, zlecenie nr 71/2025 w BIP

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 29 maja 2025 roku znak: OT.423.1.32.2025.12.AS.KaK, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”

• **Tecartus (brexucabtagene autoleucel), dyspersja do infuzji, $0,4 \times 10^8 - 2 \times 10^8$ komórek, 1 worek po 68 ml, kod GTIN: 05909991460662**

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

1. Aktualność przedstawionej dokumentacji

- *Dotyczy przeglądu systematycznego w AE*

Odp.

W ramach odpowiedzi na uwagę Agencji w dniu 17.06.2025 r. dokonano aktualizacji przeszukania analiz ekonomicznych. W ramach przeprowadzonej aktualizacji nie odnaleziono innych analiz niż przedstawione dotychczas w dokumencie analizy. Opis przeprowadzonego przeszukania w dokumencie analizy ekonomicznej został zaktualizowany. W ramach aktualizacji przeszukania nie zidentyfikowano nowych opublikowanych analiz ekonomicznych dla analizowanej interwencji.

- *Dotyczy danych [REDAKTOWANE] i eksperckich*

Odp.

Metodyka dokonanych zmian została opisana w dokumencie analizy wpływu na budżet w rozdziale 1.2.2. Podsumowanie zmian znajduje się na końcu rozdziału (w oszacowaniach dotyczących udziałów leków stosowanych w ramach leczenia standardowego pominięto piksantron, ibrutynib oraz akalabrutynib)

Badanie [REDAKTOWANE] zostanie przekazane wraz z pełną bibliografią do raportu HTA. Opinia ekspertów z 2023 roku została wykorzystana w analizie wpływu na budżet [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] *Analiza wpływu na budżet (2023). Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. HTA Consulting*, która została opracowana na potrzeby pierwszego procesu refundacyjnego dla Tecartus w ramach analizowanego wskazania (refundacja w ramach TLI). Analiza z 2023 roku również zostanie przekazana wraz z pełną bibliografią do przygotowanego obecnie raportu HTA.

2. Analiza problemu decyzyjnego

- *Dotyczy wyboru komparatorów*

Odp.

Komparatorem w raporcie HTA są opcje terapeutyczne, które są obecnie refundowane w szerokim zakresie wskazań, tj. u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia. Oznacza to że są one refundowane zarówno u pacjentów po niepowodzeniu jednej linii leczenia, jak również u pacjentów po niepowodzeniu dwóch lub więcej linii leczenia, a tym samym są one również refundowane u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, czyli „w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych

pacjentów, którzy uprzednio otrzymali **co najmniej dwie linie leczenia systemowego**, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK)“.

Wszystkie substancje lecznicze wchodzące w skład komparatora są objęte refundacją w kodzie ICD10: C85.7 i obejmują MCL – niezależnie od linii leczenia lub w przypadku wybranych substancji wskazania refundacyjne obejmują chorobę oporną lub nawrotową (szczegółowy opis statusu refundacyjnego komparatorów zawarto w APD Rozdz. 4.1.).

3. Analiza kliniczna

- *Dotyczy strategii wyszukiwania w przeglądzie systematycznym*

Odp.

Przeprowadzone przeszukanie systematyczne dla komparatora było poprawne i pozwoliło na identyfikację wszystkich badań dla schematów i leków wchodzących w skład SoC.

Strategia wyszukiwania dla komparatora jest szeroka, ale dzięki braku zawężenia słów kluczowych do konkretnych schematów terapeutycznych i substancji leczniczych umożliwiła dokładne i kompleksowe przeszukanie baz w celu identyfikacji wszystkich badań dla terapii zastosowanych w MCL. Co ważne, mimo, że zakres przeszukania był szerszy niż kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, dzięki brakowi zawężeń dotyczących rodzaju leczenia obejmował on wszystkie terapie uznane za komparatory dla BREX. Metodologicznie omawiany przegląd był spójny z analizą kliniczną, stąd jest to odpowiednie źródło do identyfikacji badań dla komparatora.

4. Analiza ekonomiczna

- *Dotyczy wyników dla SoC*

Odp.

W analizie ekonomicznej na koszyk terapii SoC składa się 13 schematów leków. Porównanie względem każdego z nich spowodowałoby, iż opis wyników analizy ekonomicznej byłby 13 razy dłuższy, co w świetle niewielkich kosztów każdego ze schematów (w porównaniu z kosztem interwencji ocenianej) nie znajduje uzasadnienia, a ponadto taka analiza byłaby mało czytelna.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w analizie ekonomicznej dodano rozdział 3.7.4.2, w którym porównano koszty poszczególnych schematów SoC oraz uwzględniono dodatkowy scenariusz jednokierunkowej analizy wrażliwości, w którym uwzględniono, że w ramach SoC stosowany jest najtańszy lub najdroższy schemat spośród 13 schematów SoC lub stosowany jest lenalidomid w monoterapii, dla którego nie jest możliwe dokładne określenie kosztu stosowania. Wyniki analizy dla dodatkowego scenariusza uwzględniono w rozdziałach 5 oraz w aneksie, rozdz. A.1.3. Aby przeprowadzić obliczenia, poszerzono funkcjonalność modelu obliczeniowego na arkuszu 'Main board' (lista rozwijalna dla opcji SoC Regimen / SoC option) oraz uzupełniono dane wejściowe dla nowych opcji na arkuszu 'Costs_PL'.

- *Dotyczy art. 13.3. ustawy o refundacji*

Odp.

W rozdziale 1.2 dokumentu analizy ekonomicznej wskazano, że zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W rozdziale 4.2 (wyniki podstawowe w wariacie z uwzględnieniem RSS) oraz w aneksie rozdz. A.1.1 (wyniki podstawowe w wariacie bez uwzględnienia RSS) obliczono wartości współczynników kosztów-żyteczności (CUR) oraz kosztów-efektywności (CER) dla porównywanych interwencji. W rozdziałach tych wskazano także, [REDAKTOWANE] ceny progowe dla produktu leczniczego Tecartus, przy których koszty terapii BREX i SoC byłyby równe. Zidentyfikowano, iż analogicznych wyników w tym zakresie nie przedstawiono w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości. W celu spełnienia minimalnych wymagań dla analizy

ekonomicznej uzupełniono wyniki analizy wrażliwości w tym zakresie (rozdz. 5 oraz aneks, rozdz. A.1.3).

- *Dotyczy korekty połowy cyklu*

Odp.

W modelu globalnym korekta połowy cyklu jest uwzględniona – opis analizy zawierał błąd edytorski. W ramach uzupełnienia analizy ekonomicznej poprawiono treść rozdziału 2.11. W modelu obliczeniowym analiza korekta połowy cyklu jest widoczna na arkuszu 'Patient distribution' w kolumnie E.

- *Dotyczy uwzględnienia śmiertelności ogólnej populacji polskiej*

Odp.

Po złożeniu analizy w ramach wniosku refundacyjnego, przeprowadzono dodatkowe konsultacje z autorami globalnego modelu, którzy wskazali na nieprecyzyjne tłumaczenie założeń modelu globalnego w rozdziale 3.2. Tym samym poprawiono opis analizy ekonomicznej w rozdziale 3.2 i w konsekwencji w rozdziale 8. W dostosowanym modelu globalnym śmiertelność ogólna jest dostosowana do warunków polskich na podstawie polskich tablic trwania życia (rozdz. 3.3).

Ponadto po konsultacjach z autorami modelu globalnego z analizy wyłączono scenariusz analizy wrażliwości DEATH_NAT, ponieważ jego założenia nie były poprawne metodycznie. Należy zaznaczyć, że dla tego scenariusza wartość współczynników ICUR oraz ICER były najniższe spośród wszystkich scenariuszy.

5. Analiza wpływu na budżet

- *Dotyczy udziałów rynkowych w ramach SoC*

Odp.

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym jedną z wymaganych wcześniejszych linii leczenia jest niepowodzenie terapii ibrutinibem. Wykorzystane w analizie dane do określenia udziałów schematów SoC (██████████, konsensus ekspercki) nie zawierają danych dla dokładnie takiej populacji pacjentów. Ponieważ wyniki badania █████ wskazują (co zaznaczono w dokumencie analizy w rozdziale 1.2.2.), że

██████████, udziały schematów SoC wyznaczono na podstawie danych o udziałach w 2. oraz 3. linii leczenia. Udziały określone wyłącznie na podstawie danych dla 3. linii zostały wykorzystane w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości, zarówno analizy wpływu na budżet, jak i analizy ekonomicznej. Wyniki dla tych scenariuszy nie różniły się od wyników analizy podstawowej.

- *Dotyczy danych █████ i eksperckich*

Odp.

Odpowiedź zawarto w pkt. 1. niniejszego pisma.

- *Dotyczy analizy wrażliwości*

Odp.

Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości znajduje się w rozdziale A.2.4 na stronie 64 (ostatnia strona dokumentu), gdzie wskazano że „Wariant B1 oraz B3 stanowią odpowiednio wariant minimalny oraz maksymalny analizy”.

6. Źródła danych

- *Dotyczy dostępu do dokumentów*

Odp.

Dokumenty wymienione w piśmie nr OT.423.1.32.2025.12.AS.KaK zostaną przekazane wraz z pełną bibliografią do raportu HTA.

- *Dotyczy referencji w AKL*

Odp.

W AKL pozycja nr 43 Dreyling et al. w wyniku pomyłki edytorskiej została przypisana do wytycznych ESMO. Poprawna referencja to: Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho S-G, Bothos J, Goldberg JD, i in. (2016) Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 387(10020):770–778.

Spis referencji w AKL został poprawiony.

- *Dotyczy przeglądów systematycznych w AE*

Odp.

W ramach uzupełnienia analizy ekonomicznej w odpowiedzi na powyższą uwagę uzupełniono opis analizy w rozdziale A.2.1, gdzie podano dokładne referencje do odnalezionych przeglądów systematycznych.

- *Danych osobowych ekspertów*

Odp.

Respondenci nie wyrazili zgody na udostępnianie swoich danych osobowych.

Uwagi ogólne

- *Dotyczy aktualizacji analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

Odp.

Analizy HTA zostały zamknięte w marcu 2025 roku. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA, informacje zawarte w analizach, m.in. w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku.

W dniu złożenia wniosku obowiązującym obwieszczeniem w sprawie wykazu refundowanych leków było obwieszczenie z dnia 18 grudnia 2024 r. Aktualizacja danych kosztowych zgodnie z prośbą Agencji wymagałaby znacznego nakładu prac, który nie wpłynąłby na końcowe wyniki i wnioski analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

- *Dotyczy publikacji raportu TLI dla produktu leczniczego Tecartus*

Odp.

Analizy HTA zostały zamknięte w marcu 2025 roku. W dniu 3 czerwca AOTMiT opublikowała raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego: „Tecartus (breksukabtagen autoleucel) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Analizę kliniczną uzupełniono o najważniejsze wnioski pochodzące z opublikowanego przez AOTMiT raportu z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego (rozdz. 6.5 AKL).

Wyniki dla omawianej terapii pochodzące z ww. raportu są spójne z wynikami pochodzącymi z badania klinicznego ZUMA-2 potwierdzając jego dobrą skuteczność w populacji pacjentów z MCL.

W kontekście analizy ekonomicznej, korzystając z danych z raportu TLI, uzupełniono rozdz. 6.3 dotyczący walidacji zewnętrznej. Ponieważ, jak zaznaczono powyżej, dane z raportu TLI są spójne z danymi z badania ZUMA-2, potwierdzają one zasadność ich wykorzystania do modelowania efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej dla interwencji ocenianej.