

*Uzupełnienie Instytutu Arcana
do raportu oceny technologii medycznej
dla produktu leczniczego Defitelio®
(defibrotidum)
w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT
zawarte w piśmie Ministra Zdrowia
z dnia 17 maja 2016 r.
znak PLR.4600.163.2016.2.KWA*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038

Kraków, dnia 03.06.2016 r.



Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.163.2016.2.KWA i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Uwaga 1.

1) Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań w analizie ekonomicznej (§ 5 ust. 9 pkt 1). W analizie nie testowano przyjętego horyzontu czasowego, mimo że ocena punktów końcowych w badaniu klinicznym, na którym oparto modelowanie, odbywa się najpóźniej 180 dni po przeszczepie.

Odpowiedź do uwagi 1.

Wystąpienie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (sVOD) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych może stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego. Leczenia sVOD nakierowane jest zatem przede wszystkim na poprawę przeżycia, co sprawia, że horyzont w którym powinna być przeprowadzona analiza ekonomiczna powinien być horyzontem dożywotnim, gdyż tylko horyzont dożywotni pozwoli ująć wyniki zdrowotne kluczowe z perspektywy życia pacjenta. Horyzont czasowy krótszy niż dożywotni nie uwzględnia wyników zdrowotnych, jest zatem nieakceptowalny z klinicznego punktu widzenia, w którym za najważniejsze uznaje się wydłużenie przeżycia.

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont dożywotni. Horyzont dożywotni jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388), zwanym dalej Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych. Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych horyzont czasowy powinien być wystarczająco długi aby uwzględnić wszystkie istotne koszty oraz wyniki zdrowotne.

Tabela 1 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu alternatywnych horyzontów czasowych. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu załączonego do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Defitelio®.

Wraz ze skróceniem horyzontu czasowego wzrasta odsetek pacjentów, którzy dożyli do końca danego horyzontu (np. przy horyzoncie 50-letnim odsetek pacjentów przeżywających do końca horyzontu wynosi 8,89% w ramieniu DEF+BSC oraz 6,64% w ramieniu BSC). Dla każdego z alternatywnych horyzontów czasowych odsetek pacjentów jest znaczący (ponad 3% dla horyzontu 60-letniego, przy czym odsetek rośnie wraz ze skracaniem horyzontu). Znaczący odsetek pacjentów dożywających do końca danego horyzontu czasowego oznacza, że analiza ekonomiczna nie uwzględnia istotnej części wyników zdrowotnych (tj. nie uwzględnia dalszego przeżycia części pacjentów). Horyzont czasowy nie pozwalający na oszacowanie wszystkich istotnych wyników zdrowotnych jest horyzontem niezgodnym z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, w związku z czym należy uznać, że każdy z alternatywnych horyzontów czasowych nie spełnia wymogów rzeczonego Rozporządzenia. Należy zauważyć i wyraźnie podkreślić, że dla horyzontu 30-letniego odsetek pacjentów dożywających przekracza 10%, w związku z czym należy uznać, że horyzont ten jest zdecydowanie zbyt krótki (gdyż nie uwzględnia przeżycia licznej grupy pacjentów – ponad 10%

pacjentów) aby dostarczył racjonalnych argumentów na opłacalność produktu leczniczego Defitelio®. Nie jest zatem zasadne rozważanie horyzontów czasowych krótszych niż 30 lat.

Tabela 1.
Wyniki analizy ekonomicznej dla alternatywnych horyzontów czasowych

Horyzont	DEF+BSC			BSC			ICER [PLN/LYG]	ICUR [PLN/QALYG]	Progowa cena zbytu netto Defitelio [PLN]		% pacjento, którzy dożyli do końca danego horyzontu:		
	Koszt [PLN]	Liczba lat życia [LY]	QALY	Koszt [PLN]	Liczba lat życia [LY]	QALY			w odniesieniu do ICER	w odniesieniu do ICUR	DEF +BSC	BSC	
perspektywa NFZ/NFZ+pacjent; obliczenia uwzględniające proponowany RSS													
Analiza podstawowa (horyzont dożywalności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	0,11%	0,08%
horyzont: 60 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	4,18%	3,13%
horyzont: 50 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	8,89%	6,64%
horyzont: 30 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	13,79%	10,31%
perspektywa NFZ/NFZ+pacjent; obliczenia bez uwzględnienia RSS													
Analiza podstawowa (horyzont dożywalności)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	210 098	234 169	██████	██████	██████	0,11%	0,08%
horyzont: 60 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	211 389	235 448	██████	██████	██████	4,18%	3,13%
horyzont: 50 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	216 975	240 962	██████	██████	██████	8,89%	6,64%
horyzont: 30 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	259 590	285 093	██████	██████	██████	13,79%	10,31%

Skróty: BSC – najlepsze możliwe leczenie objawowe (ang. *Best Supportive Care*); DEF – Defitelio; ICER – inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-uzteczność (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*); LY – lata życia (ang. *Life Years*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*); RSS – instrument podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*).

Uwaga 2.a

2) Analizy nie zawierają wskazania wszystkich wykorzystanych źródeł informacji w stopniu umożliwiającym ich jednoznaczną identyfikację (§ 5 pkt 1 i 2).

a. Wnioskodawca powołuje się na opinie ekspertów klinicznych wymienionych jako osoby zaangażowane w przygotowywanie analizy, jednak nie przedstawia wyników przeprowadzonej wśród ekspertów ankiety i nie wskazuje odpowiedzi poszczególnych ekspertów.

Odpowiedź do uwagi 2.a

Do niniejszej odpowiedzi w sprawie uzupełnienia wymagań minimalnych załączony został dokument elektroniczny zawierający wszystkie opinie ekspertów klinicznych, wykorzystanych w całym raporcie HTA (plik o nazwie: *Defitelio_Zestawienie_odp_część I i II*).

Uwaga 2.b

2) Analizy nie zawierają wskazania wszystkich wykorzystanych źródeł informacji w stopniu umożliwiającym ich jednoznaczną identyfikację (§ 5 pkt 1 i 2).

b. W modelu analizy ekonomicznej wnioskodawca wykorzystuje dane kliniczne niepochodzące ze wskazanych publikacji dotyczących badania Richardson 2009. W szczególności dotyczy to wyników przeżycia pacjentów oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w zależności od czasu (estymatory Kaplana-Meiera). Budzi to tym większe zastrzeżenia, że krzywa Kaplana-Meiera dla odpowiedzi na leczenie uwzględniona w modelu ekonomicznym różni się od przedstawionej w publikacji Richardson 2016, zawierającej ostateczne wyniki omawianego badania klinicznego.

Odpowiedź do uwagi 2.b

Pierwotne dane kliniczne dotyczące przeżycia całkowitego

Dane dotyczące przeżycia całkowitego przyjęte w modelu są zgodne z danymi przedstawionymi w opracowaniu " [REDACTED] ": dotyczy zamieszczonego w rzezonym opracowaniu wykresu: *Figure 2: Kaplan Meier curve, time to death, ITT analysis set (2005-01)* [1]. Opracowanie walijskie przedstawiało opracowanie wyników badania rejestracyjnego dla defibrotidu: *Clinical Study Report CSR 2005-01* [7]).

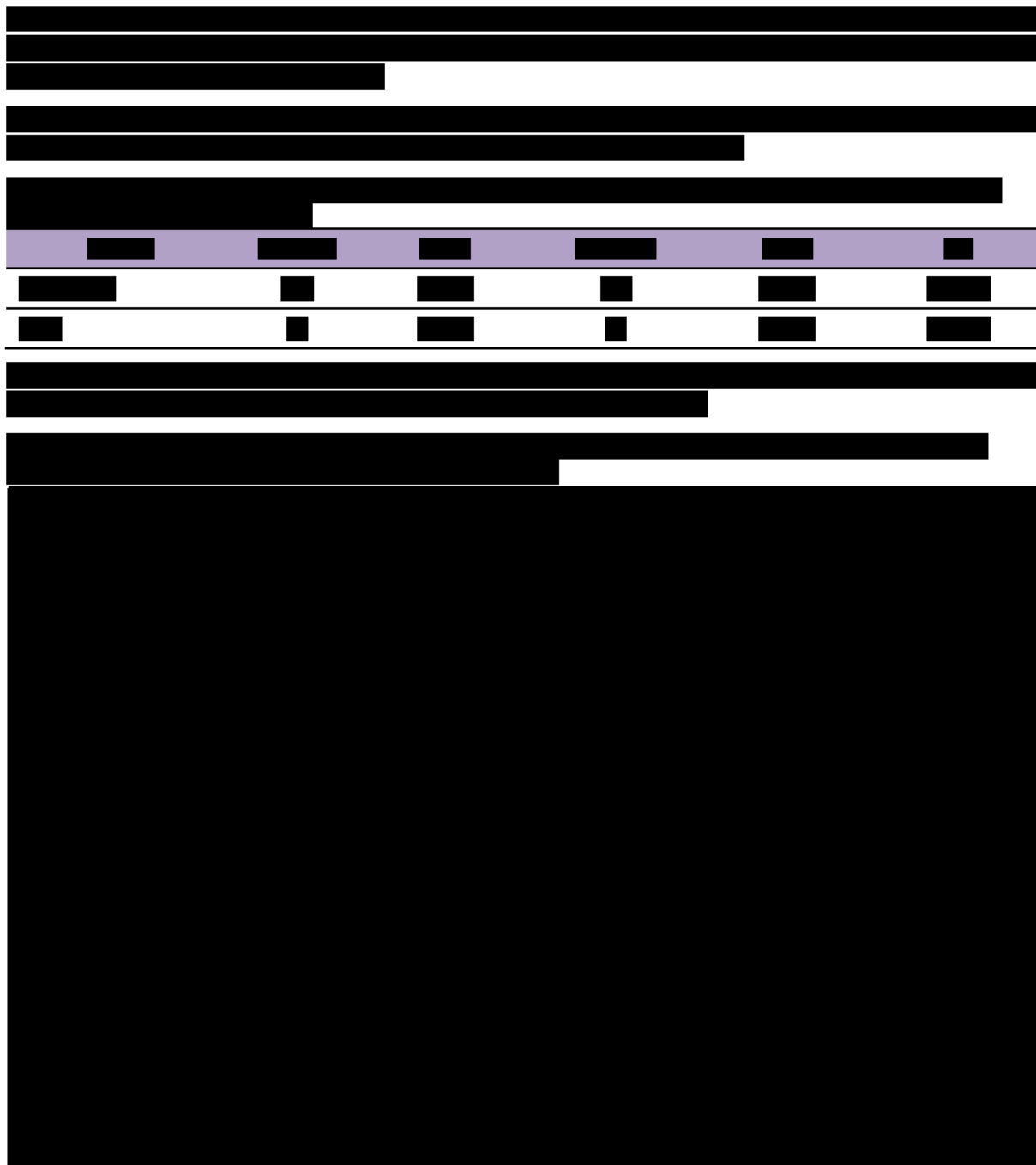
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





Wprowadzenie aktualnych danych klinicznych (Richardson 2016) dotyczących przeżycia całkowitego

W związku z uwagą o różnicy pomiędzy krzywymi przeżycia uwzględnionymi w modelu i krzywymi przeżycia z publikacji Richardson 2016 [5], na potrzeby niniejszego uzupełnienia wymagań minimalnych przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem modelu, w którym to modelu dane z badania Richardson 2009 [1] zastąpiono wynikami z publikacji Richardson 2016 [5]. Rzeczony model został załączony do niniejszego pisma (dokument elektroniczny: "Defitelio_AE_model_2015-



12-01 (modif_2016-05_new_eff)"). Należy zauważyć, że w miejsce danych nie opublikowanych w całości [1], wprowadzono wyniki opublikowane [5].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pierwotne dane kliniczne dotyczące całkowitej odpowiedzi na leczenie

Odnosnie przyjętych w modelu danych dotyczących przeżycia pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, dane te pochodziły z badania *Richardson 2009*, nie zostały przedstawione w opracowaniach dotyczących badania *Richardson 2009* [1,2,3,4]. Dane dotyczące przeżycia pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie zostały opracowane przez autorów modelu w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego dla defibrotidu (Clinical Study Report CSR 2005-01 [7]) i przedstawione w modelu w arkuszu "1-CR 2005-01".

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

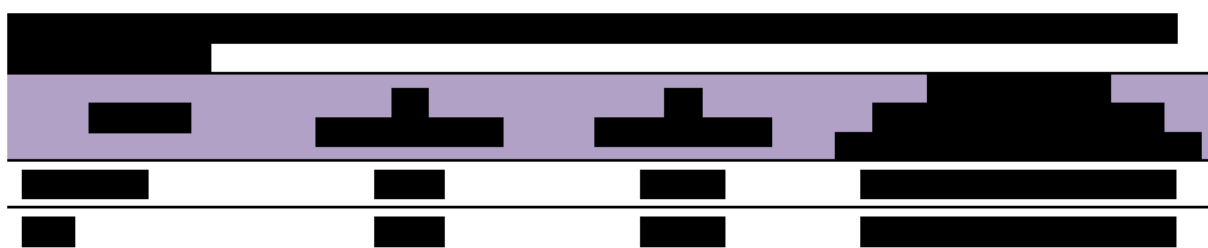
[REDACTED]

[REDACTED]





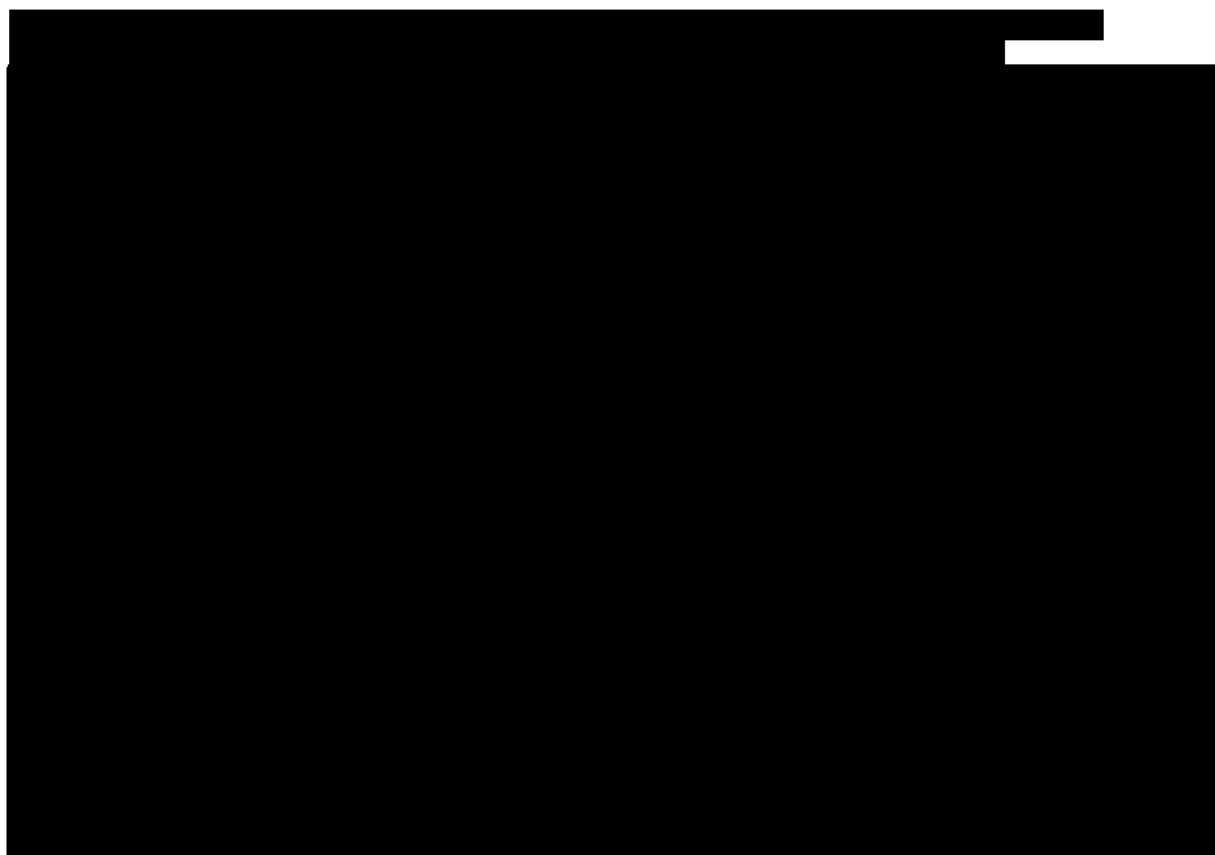
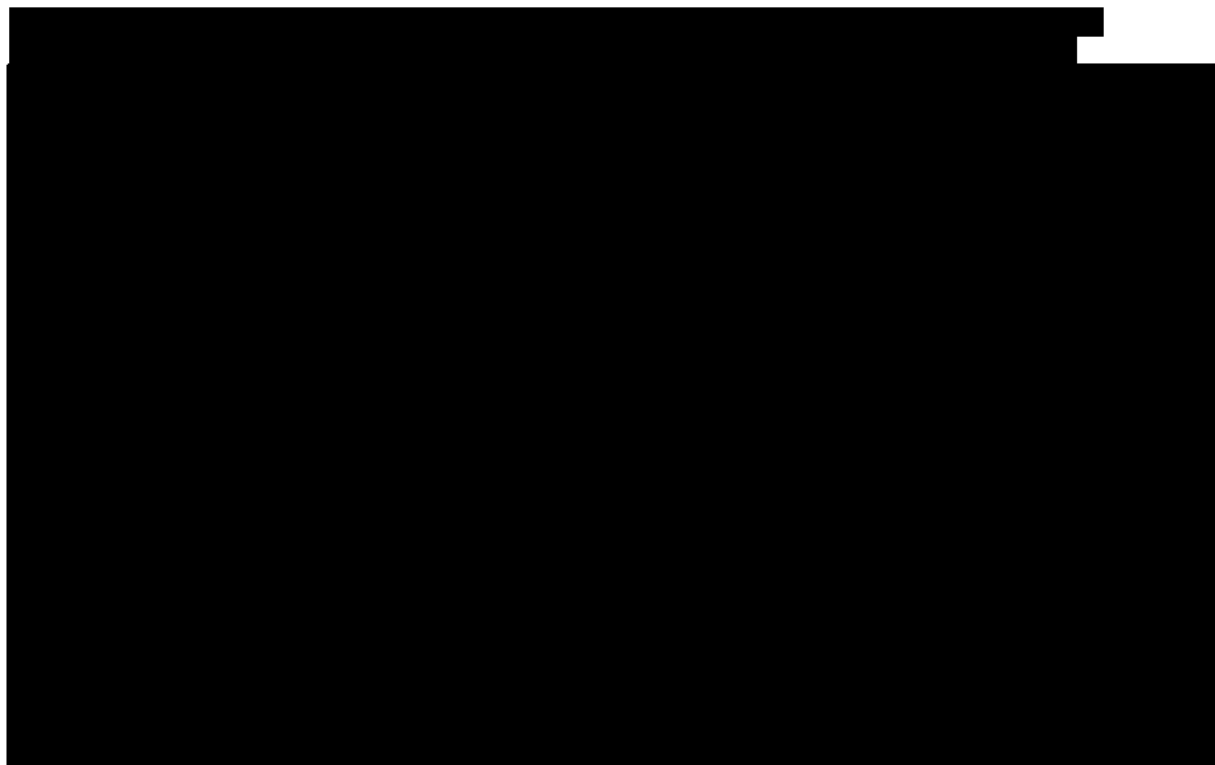
[Redacted text block]



[Redacted text block]

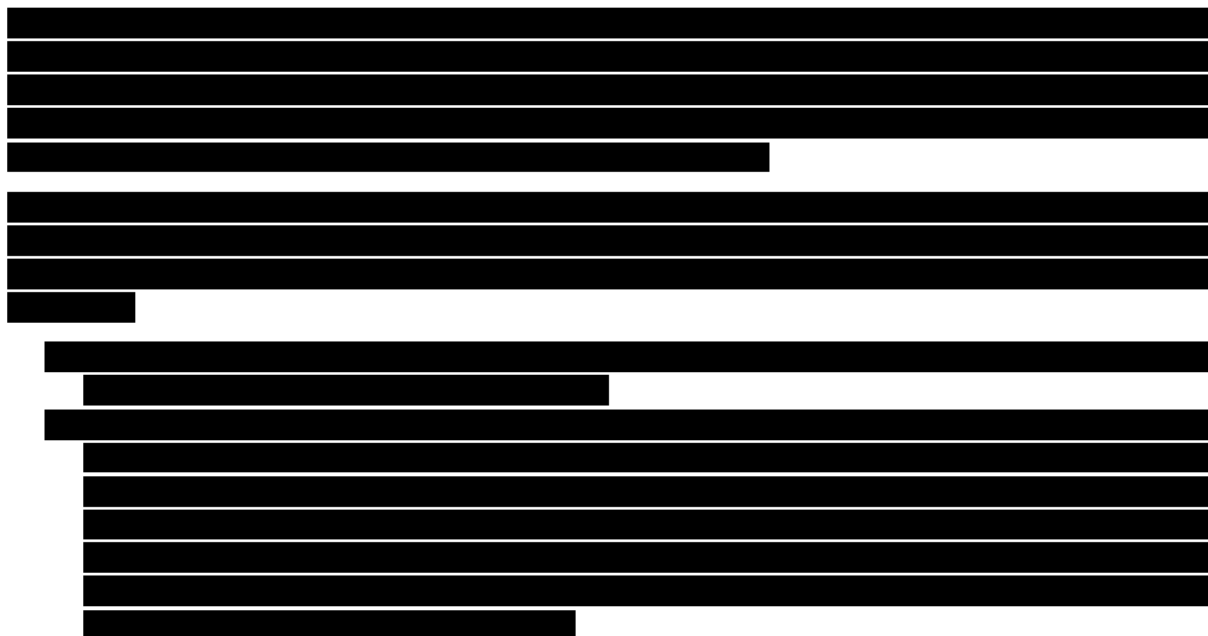
[Redacted text block]





Wprowadzenie aktualnych danych klinicznych (Richardson 2016) dotyczących przeżycia pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie

W związku z uwagą o różnicy pomiędzy krzywymi przeżycia uwzględnionymi w modelu i krzywymi przeżycia z publikacji Richardson 2016 [5], na potrzeby niniejszego uzupełnienia wymagań minimalnych przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem modelu, w którym to modelu dane z badania 2005-01 [7] zastąpiono wynikami z publikacji Richardson 2016 [5] (dotyczy odpowiedzi całkowitej). Ręczony model został załączony do niniejszego pisma (dokument elektroniczny: "Defitelio_AE_model_2015-12-01_(modif_2016-05_new_eff)"). Należy zauważyć, że w miejsce danych nie opublikowanych w całości, wprowadzono wyniki opublikowane.



Wyniki analizy ekonomicznej uwzględniającej wprowadzenie aktualnych danych klinicznych (Richardson 2016) dotyczących zarówno przeżycia całkowitego, jak również przeżycia pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie

Tabela 5 przedstawia zestawienie wyników analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku oraz wyników analizy ekonomicznej bazującej na efektywności klinicznej z publikacji Richardson 2016.

Tabela 5.

Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Defitelio® oraz wyników analizy ekonomicznej bazującej na efektywności klinicznej z publikacji Richardson 2016

Horyzont	DEF+BSC			BSC			ICER [PLN/LYG]	ICUR [PLN/QALYG]	Progowa cena zbytu netto Defitelio [PLN]		% pacjentów, którzy dożyli do końca danego horyzontu:	
	Koszt [PLN]	Liczba lat życia [LY]	QALY	Koszt [PLN]	Liczba lat życia [LY]	QALY			w odniesieniu do ICER	w odniesieniu do ICUR	DEF+BSC	BSC
perspektywa NFZ/NFZ+pacjent; obliczenia uwzględniające proponowany RSS												
Analiza podstawowa											0,11%	0,08%
Analiza bazująca na publikacji											0,10%	0,07%

Horyzont	DEF+BSC			BSC			ICER [PLN/LYG]	ICUR [PLN/QALYG]	Progowa cena zbytu netto Defitelio [PLN]		% pacjentów, którzy dożyli do końca danego horyzontu:	
	Koszt [PLN]	Liczba lat życia [LY]	QALY	Koszt [PLN]	Liczba lat życia [LY]	QALY			w odniesieniu do ICER	w odniesieniu do ICUR	DEF+BSC	BSC
<i>Richardson 2016</i>												
perspektywa NFZ/NFZ+pacjent; obliczenia bez uwzględnienia RSS												
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	210 098	234 169	██████	██████	0,11%	0,08%
Analiza bazująca na publikacji <i>Richardson 2016</i>	██████	██████	██████	██████	██████	██████	167 914	188 990	██████	██████	0,10%	0,07%

Wyniki analizy ekonomicznej, uwzględniającej efektywność kliniczną przedstawioną w publikacji *Richardson 2016*, są nieznacznie niższe od wyników analizy dołączonej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Defitelio® (tj. koszt uzyskania dodatkowego orku życia skorygowanego o jakość jest niższy przy uwzględnieniu wyników z publikacji *Richardson 2016*). Obniżenie wyników było skutkiem przede wszystkim nieznacznego zwiększenia różnicy w wynikach zdrowotnych (wyrażonych zarówno w liczbie lat życia, jak i w latach życia skorygowanych o jakość). Wyniki analizy pierwotnej można zatem uznać za wyniki konserwatywne w stosunku do wyników bazujących na efektywności klinicznej z badania *Richardson 2016*.

Uwaga dodatkowa

Dodatkowo zwracam się również z prośbą o uwzględnienie przez wnioskodawcę najaktualniejszych publikacji dotyczących włączonych do analiz badań klinicznych, mimo że zostały one opublikowane po dacie złożenia wniosku:

- Richardson PG i in. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 2016 Mar 31;127(13):1656-65;
- Strouse C i in. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr 19.

Odpowiedź do uwagi dodatkowej

W związku z tym, iż uwzględnione dodatkowe źródła (*Richardson 2016*, *Strouse 2016*) nie zmieniają w sposób istotny, a jedynie uzupełniają zawartość analizy efektywności klinicznej, nie dokonano żadnych zmian w rozdziałach opisujących wyniki analizy głównej oraz podsumowujących te wyniki. Należy podkreślić, że charakterystyka populacji włączonej do badań *Richardson 2016* oraz *Strouse 2016* jest w pełni zgodna z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Defitelio®.

W ramach publikacji *Richardson 2016* stanowiącej uzupełnienie wyników badania *Richardson 2009* uprzednio analizowane punkty końcowe zostały zweryfikowane, uwzględniono w niej także

dotatkowe dane kliniczne. Podsumowania płynące z obu opracowań są w pełni zgodne i nie wpływają na wnioskowanie płynące z analizy efektywności klinicznej.

Publikacja *Strouse 2016* stanowi dodatkowe źródło danych z zakresu oceny efektywności praktycznej defibrotidu w ramach badania CIBMTR. Potwierdza ono w pełni wnioski końcowe z analizy przygotowanej w oparciu o materiały dostępne przed datą złożenia wniosku.

Wyniki badań *Richardson 2016* oraz *Strouse 2016* zostały przedstawione w dokumencie załączonym do niniejszego pisma (*Defitelio_uzupełnienie AKL*).

W zakresie analizy ekonomicznej – w ramach odpowiedzi do uwagi 2.b przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniającej wyniki z publikacji *Richardson 2016*. Publikacja *Strouse 2016* nie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej. Wszystkie założenia oraz obliczenia przedstawiono w modelu załączonym do niniejszego pisma (dokument elektroniczny: "*Defitelio_AE_model_2015-12-01_(modif_2016-05_new_eff)*").

PIŚMIENNICTWO

2. Richardson P, Tomblyn M, Kernan N et al. Defibrotide (DF) in the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) with multi-organ failure (MOF) following stem cell transplantation (SCT): Results of a phase 3 study utilizing a historical control. Session: Clinical Care - Transplantation Regimen Toxicities and Engraftment: Novel Approaches to Predict, Assess and Reduce Transplant Related Organ Toxicities, December 7, 2009. Abstract 654.
3. Richardson PG, Kernan NA, Grupp SA et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease: an analysis of clinical benefit as determined by number needed to treat (NNT) to achieve complete response and to improve survival. Poster 2469 presented at the 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 6-9, 2014, San Francisco, California.
4. Richardson PG, Kernan NA, Grupp SA et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease: an analysis of clinical benefit as determined by number needed to treat (NNT) to achieve complete response and to improve survival. BMT Tandem "Scientific" Meeting, February 12, 2015. Abstract 112.
5. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 2016 Mar 31;127(13):1656-65.
6. Strouse C, Richardson P, Prentice G et al. Defibrotide for Treatment of Severe Veno-Occlusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr 19.
7. Gentium. Clinical study report 2005-01, Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplant patients: a historically-controlled, multi-centre phase 3 study to determine safety and efficacy (and Addendum 1 to CSR dated 31 January 2012). 2011