

AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI

2017 -03- 0 2

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł.
liczba zał.

Wpł. 2017 -03- 0 3 Wpł.

Nr rej. 529117

Załącznik nr 1 do:
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-34/2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku <i>Bosulif (bosutynib)</i> w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie b rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Anna Szczuka

Dotyczy wniosku/ów będącego/yh przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku *Bosulif (bosutynib)* w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem (ICD-10 C92.1)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczące:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upublicznięnym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKKI

02.03.2017 Anna Szabelna

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 10, 14, 15, 32, 60, 90, 98	<p>Decyzja z dnia 27 marca 2013 wydana przez Komisję Europejską na podstawie pozytywnej opinii CHMP uznała, że w interesie zdrowia publicznego, wnioskodawcy mogło być udzielone warunkowe dopuszczenie do obrotu, ponieważ korzyść wynikająca z natychmiastowej dostępności nowej terapii przewyższała ryzyko związane z dostępem do mniej kompleksowych danych.</p> <p>Zgodnie z zasadami dopuszczenia warunkowego produkt Bosulif podlega corocznej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (eng. <i>annual reassessment</i>). Obecnie po raz czwarty pozytywnie kończymy tę procedurę, co dowodzi, że stosunek korzyści do ryzyka nie uległ zmianie. Zgodnie z wymogami pozwolenia warunkowego wypełniamy również szczególne zobowiązanie, polegające na przedstawieniu do 30 września 2018 Ostatecznego Raportu z Badania Klinicznego – „Otwarte, wielośrodkowe badanie dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (PH+CML), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub więcej niż jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi”</p> <p>Na podstawie raportu EMA „<i>Conditional Marketing Authorisation – report on ten years of experience at the European Medicines Agency</i>”, opublikowanego 27 stycznia 2017, produkt Bosulif jest jednym z 30 leków, które uzyskując dopuszczenie warunkowe przyspieszyły dostęp do terapii pacjentom z niezaspokojonymi potrzebami medycznymi.</p> <p>W EMA Assessment report z 13 stycznia 2013r znajduje się definicja niezaspokojonej potrzeby medycznej chorych na CML leczonych TKI: „The following approach was used to identify patients with “Unmet Medical Need” in Chronic Phase and Advanced Phase (AP and BP) CML: Following imatinib failure, clinical practice guidelines (ELN) recommend treatment with a second-generation TKI (dasatinib or nilotinib). There are, however, patients for whom either dasatinib or nilotinib may not be considered suitable treatment <u>after failure of the other second generation agent due to a pre-existing medical condition, TKI intolerance, or mutation which would be expected to confer resistance to that therapy.</u> In addition, there are patients who had received prior imatinib only for whom neither second-generation TKI agent may be considered a suitable treatment for the above referenced reasons. These patients represent a population with a significant medical need.”</p>

Zostały także zidentyfikowane kryteria “unmet medical need” chorych leczonych TKI 2. generacji:

Table 10. Criteria Used to Identify the “Unmet Medical Need” Subpopulation in Study 200-WW

Factors	Nilotinib Risk	Dasatinib Risk Factors
Mutation	Y253, E255, F359	F317, E255
Medical History or evidence of prior TKI intolerance	Coronary artery occlusion, coronary arterial stent insertion, arterial occlusive disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, glucose tolerance impaired, coronary angioplasty, coronary artery bypass, hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, diabetes, pancreatitis	Pleural effusion, blood pressure increased, interstitial lung disease, chronic obstructive pulmonary disease, bronchitis chronic, pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, pulmonary oedema, emphysema, hypertension (Grade 3 or 4), cardiomyopathy, cardiac failure, ventricular failure, ventricular dysfunction, myocardial infarction, myocardial ischemia, respiratory disorder

W dalszej części raportu EMA jasno definiuje potrzebę wprowadzenia bosutynibu jako alternatywy dla dotychczas stosowanych TKI: „While available TKIs provide noteworthy clinical benefit, many patients ultimately develop intolerance or resistance to treatment, or experience disease transformation to advanced leukaemia. The presence of resistance mutations, intolerance to specific TKI toxicities, and pre-existing comorbidities are key considerations for selecting one TKI over another for a specific patient. For these patients, there are currently limited or no treatment options and bosutinib may offer a valuable alternative treatment option. The unique efficacy and safety profiles of currently available TKIs therefore drive the choice of initial and subsequent sequential treatments. A sizeable proportion of patients fail to achieve responses with imatinib, dasatinib or nilotinib. Furthermore, intolerance due to intolerable toxicity with the available TKIs is becoming a growing problem in the clinical management of CML patients.

	<p>Chorzy na przewlekłą białaczkę szpikową to często osoby w starszym wieku, u których oprócz CML mamy do czynienia z jedną lub kilkoma chorobami współistniejącymi. Jak podkreśla prof. Joanna Góra-Tybor w analizie prezentowanej podczas kongresu ASH 2016 (<i>Comorbidity Burden and Use of Concomitant Medication at CML Diagnosis: A Retrospective Analysis of 470 Patients from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) Registry</i>, ASH 2016; poster 1909) podczas wyboru TKI optymalnego dla pacjenta, kluczowym aspektem jest wzięcie pod uwagę obecności chorób towarzyszących oraz stosowanego leczenia. Potwierdzono, że obecność takich schorzeń jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, niewydolność serca, przebyty zawał bądź udar, POChP, astma oskrzelowa, zwiększają ryzyko rozwoju „off-target” działań niepożądanych związanych ze stosowaniem TKI, w tym m.in. powikłań sercowo-naczyniowych czy wysięku opłucnowego. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje farmakokinetyczne pomiędzy TKI a leczeniem stosowanym z powody chorób współistniejących, które może skutkować nasileniem toksyczności.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów wyrażonych w rekomendacjach PALG, zastosowanie nilotynibu lub dasatynibu u części pacjentów nie jest rekomendowane ze względu na profil toksyczności tych leków. Jest jednak kontynuowane jako „mniejsze zło”, niż zaprzestanie terapii TKI oraz z powodu braku alternatywy. Zatem niezaspokojone potrzeby medyczne chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych TKI to sytuacja, w której te leki nie są dla pacjentów <u>właściwymi produktami leczniczymi</u>, co oznacza, że terapia nimi jest nieskuteczna, źle tolerowana lub zwiększa ryzyko rozwoju „off-target” działań niepożądanych związanych z istniejącymi schorzeniami współistniejącymi. Odpowiedzią na potrzeby tych chorych będzie umożliwienie stosowania zamiast nilotynibu czy dasatynibu leku o znacznie korzystniejszym profilu działań niepożądanych, szczególnie w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego – bosutynibu – czyli zgodnie ze wskazaniem w ChPL (kiedy nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczym).</p> <p>Umożliwienie stosowania bosutynibu u pacjentów, dla których nilotynib lub dasatynib nie są właściwymi lekami, będzie prowadziło do zmniejszenia kosztów leczenia, ponieważ zaproponowana efektywna cena leku Bosulif jest niższa niż ceny tych preparatów.</p>
<p>Wybór komparatora (str. 27)</p>	<p>Wybór komparatorów został podyktowany zapisami programu lekowego, które został po konsultacjach z ekspertami klinicznymi zatwierdzony przez Ministra Zdrowia. Na co wskazuje również Analitycy AOTMiT w tabeli 10 (str. 27).</p> <p>Ponieważ w żadnym z dokumentów rejestracyjnych nie znaleźliśmy zapisu, że bosutynib jest wskazany w leczeniu chorych <u>z przeciwwskazaniami</u> do leczenia nilotynibem lub dasatynibem, nie wykonaliśmy analiz w takiej populacji chorych. Przedstawiliśmy natomiast analizy farmakoeconomiczne w populacji chorych, dla</p>

	<p>których dasatynib lub nilotynib <u>nie są właściwymi lekami</u> (z powodu nietolerancji lub niepowodzenia leczenia dasatynibem lub nilotynibem) oraz dodatkowo, w populacji chorych, którzy nie są leczeni żadnym TKI (czyli otrzymują najlepszą terapię wspomagającą).</p> <p>W myśl zapisów programu dasatynib i nilotynib stanowią właściwe komparatory dla bosutynibu.</p> <p>Zaprezentowane w ramach odpowiedzi na minimalne wymagania wyniki dla hydroksymocznika mają charakter addytywny i powinien być traktowany uzupełniająco. Tym bardziej, że pojedyncze osoby leczone hydroksymocznikiem nie pokrywają praktyki klinicznej, które obejmuje stosowanie TKI.</p>
<p>dobór techniki analitycznej (str. 62 i 69 i 71,72, 100, 101,)</p>	<p>W oparciu o zapisu programu dasatynib i nilotynib zastały wybrane jako właściwe komparatory dla bosutynibu. Mając na uwadze brak możliwości wskazania przewag którejkolwiek z opcji terapeutycznych przedstawiano analizę minimalizacji kosztów. Wyniki analizy CMA, zgodnej z wytycznymi ATOTiM 2016 i w której wykazano oszczędności dla płatnika, nie zostały kompleksowo przedstawiono w AWA.</p> <p>W ramach odpowiedzi na minimalne wymagania przedstawiano uzupełniająco wyniki analizy kosztów-użyteczności dla bosutynibu w porównaniu z hydroksymocznikiem. Uzupełnienie nie stanowi raportu HTA i nie powinno być poddane weryfikacji jak raport HTA przez Analityków AOTMiT. Wybór hydroksymocznika jako jedynego komparatora jest niespójny z zatwierdzony przez Ministra Zdrowia programem lekowym, a przede wszystkim nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce</p> <p>Podejmowanie decyzji w oparciu m.in. o próg opłacalności powoduje, że domyślną formą prezentacji danych w analizie klinicznej jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów. Należy sądzić, że analiza, w której brak jest wartości ICUR byłaby poddana krytyce jako zbyt uproszczona, tym bardziej, że CEA było prezentowane w ramach dokumentacji złożonej do NICE.</p>
<p>Metodyka BIA (str. 83, 84, 101)</p>	<p>W AWA Analitycy AOTMiT nie odnieśli się do oszacowań zgodnych z zapisami programu lekowego, który został po konsultacjach z ekspertami klinicznymi zatwierdzony przez Ministra Zdrowia.</p> <p>Oszacowania przedstawione w ramach uzupełnienia nie stanowią osobnego raportu HTA i nie powinny być poddane weryfikacji jak raport HTA. Prezentowane w uzupełnieniu wyniki dla maksymalnie 12 chorych w Polsce stanowią wyłącznie niewielki odsetek chorych, którzy mogą odnieść rzeczywiste korzyści ze stosowania bosutynib w ramach programu lekowego. Wybiórcza interpretacja takich danych nie daje podstaw do oceny konsekwencji finansowych pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ze względu na możliwe do uzyskanie niższe koszty jednostkowe bosutynibu niż dasatynibu i nilotynibu analiza wpływu na budżet może być związana z oszczędnościami dla płatnika.</p>
<p>Str. 19 - 28</p>	<p>Miejsce bosutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej w aktualnie obowiązujących wytycznych jest spójnie określone.</p> <p>Zarówno Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w wytycznych z 2013, jak i w wytycznych o znaczeniu</p>

	<p>międzynarodowym, tj. European LeukemiaNet (2013) i NCCN (2016) bosutynib jest pozycjonowany jako jedna z opcji terapeutycznych do stosowania w II linii leczenia, w przypadku oporności pierwotnej (brak określonego typu odpowiedzi na leczenie po ściśle zdefiniowanym czasie trwania leczenia) lub wtórnej (utrata wcześniej uzyskanej odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie leczenia) lub nietolerancji leczenia stosowanego w I linii, czyli wg wspomnianych wytycznych: imatynibu, nilotynibu lub dasatynibu.</p> <p>Bosutynib zarówno w wytycznych ELN, NCCN, jak i PALG jest traktowany jako równorzędna do dasatynibu i nilotynibu opcja leczenia II linii, a decyzja o tym, jaki lek powinien zostać zastosowany w sytuacji oporności/nietolerancji leczenia I linii, powinna zostać podjęta na podstawie charakterystyki pacjenta, w tym głównie wieku i schorzeń współistniejących, oraz po indywidualnej analizie przyczyn niepowodzenia, w tym profilu mutacji występującej u danego pacjenta. Istotne znaczenie ma również profil działań ubocznych i bezpieczeństwo potencjalnego leku II rzutu. Taka rekomendacja wynika z faktu, że nie ma żadnych badań bezpośrednio porównujących ze sobą inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji (nilotynib, bosutynib, dasatynib).</p> <p>Dodatkowo w wytycznych NCCN 2016 zauważono, że bosutynib charakteryzuje się korzystnym profilem toksyczności.</p> <p>W wytycznych ESMO 2012 bosutynib nie jest uwzględniony w rekomendacjach, jak słusznie zauważono w analizie weryfikacyjnej ze względu na fakt, że lek został dopuszczony do obrotu na terenie UE w marcu 2013. Natomiast jest wymieniony jako będący w fazie badań TKI II generacji o skuteczności porównywalnej do nilotynibu i dasatynibu.</p>
--	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

02.03.2017 Anne Roubice

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	—
	—

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli,	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

wykresu, strony)	
	—
	—

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	—
	—

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	— —

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.