

2017 -06- 1 Z

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpl. .... 1738  
liczba zał. ....

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015  
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 wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4352.1.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku <b>Trisenox (arsenicum trioxidum)</b> w wskazaniu: „Indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać 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 będą rozpatrywane.

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup> – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

..... MARGARITA SIEMADZAN .....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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 pożyciu<sup>5</sup>:

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 wiązą 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.*

.....

.....

.....

.....

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ

12.06.2017

Małgorzata Sieradzka

TEVA

Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Starszy Kierownik  
Działu Ekonomiki Zdrowia  
Małgorzata Sieradzka

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 5.2.3, str. 56	<p><b>AOTMiT:</b> We wszystkich wariantach (z wyjątkiem wariantu z 4-letnim horyzontem czasowym analizy) strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA+ATO) jest opcją dominującą. W przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 54 letniego (dożywotniego) na 4 letni (zbliżony do horyzontu czasowego badania klinicznego). Wykazano, że strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA. Oszacowany ICUR dla porównania ATRA+ATO vs AIDA w powyższym wariancie analizy wrażliwości wyniósł 649 509 PLN/QALY ( ). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast w sytuacji skrócenia horyzontu do 1 roku wskaźnik ICUR dla porównania terapii ATRA+ATO z AIDA wynosi 21 881 427 PLN/QALY.</p> <p>Ze względu na charakter schorzenia, jakim jest ostra białaczka promielocytowa (konsekwencje zdrowotne mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat.</p> <p>Należy zauważyć, iż w przypadku rozważanego problemu zdrowotnego zgodnie z pracą Douer 2013<sup>6</sup> tzw. późne nawroty choroby praktycznie nie występują i chorzy, u których stan remisji utrzymywał się powyżej 5 lat mogą zostać uznani za wyleczonych, stąd minimalne prawdopodobieństwo nawrotów w grupie leczonych ATO+ATRA w okresie obserwacji (50 miesięcy) determinuje długotrwałe utrzymywanie efektu terapeutycznego. Równocześnie zgodnie z danymi z rejestru European LeukemiaNet<sup>7</sup> ryzyko drugiego i kolejnych nawrotów choroby znacząco wzrasta w grupie osób po skutecznej terapii II linii (tj. chorzy po pierwszym nawrocie choroby odpowiadający na leczenie II linii), stąd możliwe generowanie wysokich kosztów dla płatnika publicznego przez grupę pacjentów z nawrotem.</p> <p>Na podstawie powyższych informacji uwzględnienie tylko okresu obserwacji z badania bez całościowego spojrzenia na problem zdrowotny wprowadza w błąd potencjalnego odbiorcę, gdyż skutkuje znaczącym niedoszacowaniem efektu terapeutycznego interwencji przy równoczesnym zaniżeniu kosztów po stronie komparatora.</p> <p>Ponadto brak rzeczowego uzasadnienia dla przedstawienia przez AOTMiT wskaźnika ICUR dla 1 rocznego horyzontu czasowego analizy – jest to wybiórcze podejście do oceny modelu ekonomicznego przez Agencję. Przyjmując analogicznie jak w analizie weryfikacyjnej (OT.4352.1.2017) dowolnie krótki horyzont czasowy można bez problemu wykazać, iż w populacji chorych ze schyłkową chorobą nerek procedura przeszczepu nerki jest nieefektywna kosztowo (ICUR znacznie powyżej progu opłacalności) w porównaniu z dializoterapią! Co więcej, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, roczny horyzont czasowy w tym przypadku jest niewystarczający, aby wykazać różnice między wynikami i kosztami ocenianej technologii.</p>
Rozdz. 5.2.3, str. 56	<p><b>AOTMiT:</b> Powyższe wyniki i wnioski zostały zaprezentowane w analizie ekonomicznej, jednakże analiza wrażliwości w dołączonym do wniosku modelu farmakoekonomicznym uwzględnia również parametry, których testowanie wiąże się ze zmianą wnioskowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie o 50% odsetka remisji hematologicznych po I linii w ramieniu ATRA+ATO;</li> <li>• zmniejszenie o 50% odsetka remisji molekularnych po I linii w ramieniu ATRA+ATO;</li> <li>• zwiększenie o 50% prawdopodobieństwa nawrotu po remisji (24 miesiące) w ramieniu ATRA+IDA;</li> <li>• zmniejszenie o 50% prawdopodobieństwa nawrotu po remisji (48 miesięcy) w ramieniu ATRA+IDA;</li> <li>• zwiększenie o 50% kosztu ATO.</li> </ul> <p>Wyniki analizy wrażliwości dla powyższych parametrów wykazały, że strategią z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA. Oszacowany ICUR dla każdego z powyższych wariantów znajdował się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.</p> <p>Model CUA został skonstruowany w programie MS Excel, stąd możliwa jest dowolna modyfikacja w zakresie zarówno danych wejściowych, jak i struktury modelu. Równocześnie</p>

<sup>6</sup> Douer D. et al., All-trans retinoic acid and late relapses in acute promyelocytic leukemia: Very long-term follow-up of the North American Intergroup Study I0129 Leuk Res. 2013 July ; 37(7): 795–801. doi:10.1016/j.leukres.2013.03.001.

<sup>7</sup> Lengfelder E. et al., Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet; Leukemia (2015) 29, 1084–1091

	<p>udostępnienie wykonania szerokiej analiza wrażliwości w kalkulatorze (poprzez dowolną modyfikację parametrów) posłużyło do walidacji wewnętrznej modelu (tj. weryfikacji poprawności działania przy wprowadzeniu skrajnych wartości dla poszczególnych zmiennych). Ponadto analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki i uznali zakres przeprowadzonej walidacji za wystarczający.</p>
<p>Rozdz. 5.3.4, str. 59-60</p>	<p><b>AOTMiT:</b> „W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości, w której zdecydowano się przetestować wyniki skumulowanej częstości nawrotów dla populacji podstawowej z badania APL0406 (1% w ramieniu ATO + ATRA; 6% w ramieniu ATRA + CT), a także alternatywne koszty leczenia ratunkowego nieuwzględniające kosztów przeszczepu.”</p> <p><b>AOTMiT:</b> Przeprowadzone przez Agencję wyniki analizy wrażliwości wykazały, że strategia z użyciem produktu Trisenox (ATRA + ATO) z opcji dominującej stała się strategią droższą i skuteczniejszą w porównaniu do stosowania alternatywnego schematu ATRA + IDA. Oszacowany ICUR dla porównania ATRA+ATO vs AIDA w powyższym wariantcie analizy wrażliwości wyniósł 62 777 PLN/QALY ( ). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.”</p> <p>W celu weryfikacji obliczeń Agencji przyjęto w modelu CUA odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji na poziomie:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1% dla ATO+ATRA i 6% dla ATRA+CT dla 24 miesięcy zgodnie z wynikami badania Lo-Coco 2013 dla populacji podstawowej (parametr “Probability of relapse following first line remission – at 24 months”);</li> <li>○ 1% dla ATO+ATRA i 6% dla ATRA+CT dla 48 miesięcy (parametr “Probability of relapse following first line remission – at 48 months”) – brak uzasadnienia dla zmiany parametru ze strony Agencji;</li> </ul> </li> <li>➤ Alternatywny koszt leczenia ratunkowego bez uwzględnienia kosztów przeszczepu (tj. 6 636,13 PLN / cykl w modelu).</li> </ul> <p>Uzyskano identyczne wyniki modelu CUA, jak zaprezentowane w AWA w rozdziale 5.3.4. <b>Obliczenia własne Agencji.</b></p> <p>Należy zauważyć, iż analitycy AOTMiT bez żadnego uzasadnienia w AWA dodatkowo zmienili w modelu parametr dla skumulowane prawdopodobieństwo dla 48 miesięcy. W przypadku braku modyfikacji wskazanego parametru (tj. “Probability of relapse following first line remission – at 48 months”) w ramach analizy wrażliwości terapia z udziałem produktu Trisenox® (ATRA+ATO) jest opcją dominującą (tj. strategia tańsza oraz bardziej efektywna).</p> <p>Ponadto model ekonomiczny został oparty na badaniu APL0406, stąd główne dane wejściowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oparto na najbardziej wiarygodnych wynikach opracowania Platzbecker 2016 dla rozszerzonej populacji (266 pacjentów) – mediana okresu obserwacji 40,6 miesięcy.</p> <p>Analitycy AOTMiT proponują ograniczenie wyników analizy klinicznej tylko i wyłącznie do populacji podstawowej (tj. 156 pacjentów) z badania Lo-Coco 2013 (mediana okresu obserwacji – 34,4 miesiące), równocześnie pomijając zaktualizowane wyniki dla populacji podstawowej z badania Lo-Coco 2013 zaprezentowane w pracy Lo-Coco 2016:</p> <p><b>Przeżycie całkowite (OS)</b></p> <p>Po 24 miesiącach prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w populacji podstawowej wynosiło 99% i 91% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, natomiast po 50 miesiącach prawdopodobieństwo OS w populacji podstawowej wynosiło 99% i 88% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT. Wykazane różnice są istotne statystycznie.</p> <p><b>Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</b></p> <p>Po 24 miesiącach prawdopodobieństwo przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji podstawowej wynosiło 97% i 86% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT, <u>wykazana różnica była istotna statystycznie dla hipotezy superiority.</u> Po 50 miesiącach prawdopodobieństwo EFS w populacji podstawowej wynosiło 96% i 81% odpowiednio w grupie ATO+ATRA i ATRA+CT. Wykazane różnice są istotne statystycznie.</p> <p>W oparciu o powyższe dane oraz informacje zamieszczone w pracy Lo-Coco 2016 w grupie pacjentów z populacji podstawowej z badania Lo-Coco 2013 leczonych ATRA+CT lub</p>

	<p><b>ATO+ATRA</b> wystąpiły/wystąpił nawroty choroby w okresie po 24 miesiącach od uzyskania remisji, co potwierdza <u>błąd wartości w przyjętych założeniach własnych Agencji</u> (tj. 1% dla ATO+ATRA i 6% dla ATRA+CT dla 48 miesięcy – parametr "Probability of relapse following first line remission – at 48 months").</p>
<p>Rozdz. 6.1.2, str. 63-64</p>	<p><b>AOTMIT:</b> „Dodatkowo, uwzględniając wszystkie wskazania do leczenia preparatem Trisenox oraz refundowane wskazanie pozarejestryjne (wnioskowane wskazanie + dorosli z nawracającą/oporną APL + osoby &lt; 18 r.ż. z APL), oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ATO. Obliczenia oparto na tych samych danych i założeniach, na podstawie których oszacowano populację pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku. W ramach obliczeń tego wariantu uwzględniono dorosłych nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL wysokiego ryzyka. W opinii Agencji nie jest to poprawne podejście, ponieważ osoby nowo zdiagnozowane z APL wysokiego ryzyka nie są populacją objętą wskazaniem zgodnym z ChPL ani wskazaniem pozarejestryjnym objętym refundacją. Jednakże populacja ta nie była włączana do modelu AWB i nie wpływa na wyniki analizy.”</p> <p>W obliczeniach populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust.1 pkt 1a Rozporządzenia MZ<sup>8</sup>) uwzględniono nowe przypadki APL łącznie z pacjentami wysokiego ryzyka.</p> <p>W oparciu o badanie AML17 Burnett 2015 produkt Trisenox<sup>®</sup> został zastosowany również w grupie nowodiagnostowanych chorych z APL wysokiego ryzyka, stąd uwzględniono, jako dodatkowe, „możliwe” do zastosowania wskazanie pozarejestryjne dla ATO.</p> <p>Należy zauważyć, iż rozporządzenie Ministra Zdrowia<sup>8</sup> w § 6 ust.1 pkt 1a nie stosuje ograniczenia tylko do: wskazań zarejestrowanych (zgodnie z ChPL) oraz wskazań pozarejestryjnych „objętych refundacją”.</p>
<p>Rozdz. 6.3, Tabela 39, str. 66</p>	<p><b>AOTMIT:</b> „Nie uzasadniono wyboru 5-letniego horyzontu czasowego.”</p> <p>Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Trisenox<sup>®</sup> we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (okres listopad 2017 – październik 2022). Zgodnie z art. 31 ust. 4 ustawy refundacyjnej: „Wniosek, o którym mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1, albo wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy dotyczący tego wniosku, rozpatruje się w terminie 180 dni, z tym że w przypadku konieczności uzupełnienia danych niezbędnych do rozpatrzenia wniosku, bieg tego terminu ulega zawieszeniu do dnia otrzymania uzupełnienia danych albo do dnia upływu terminu uzupełnienia wniosku.”, stąd prawdopodobny termin ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej przypada na październikowe obwieszczenie Ministra Zdrowia (tj. refundacja od 01 listopada 2017 roku).</p> <p>Ustabilizowanie się sytuacji na rynku powinno nastąpić już w pierwszym roku refundacji, stąd wystarczającym byłby minimalny, zalecany w wytycznych AOTMIT dwuletni horyzont czasowy, jednakże w celu zobrazowania korzystnego wpływu leczenia z użyciem produktu Trisenox<sup>®</sup> na ograniczenie nawrotów choroby i tym samym ograniczenie wydatków płatnika publicznego zdecydowano się na przedstawienie wyników w 5-letnim horyzoncie czasowym.</p>
<p>Rozdz. 6.3, Tabela 39, str. 66 oraz str. 68</p>	<p><b>AOTMIT:</b> „W modelu nie rozważano jak rozszerzenie wskazania wpłynie na sprzedaż leku Trisenox w nawracającej/opornej APL w scenariuszu nowym. Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym uwzględnił refundację produktu Trisenox w nawracającej/opornej APL, jednak nie wskazał dokładnie wielkości populacji, odnosząc się tylko do ilości zrefundowanych opakowań: 16,7 - 48,2. Ponadto wnioskodawca zaimplementował do budżetu wartości odnoszące się do kosztów opakowań produktu Trisenox w scenariuszu istniejącym ( ) nie opisując metodologii liczenia tych kosztów. Brak informacji o kosztach i liczbie pacjentów stosujących produkt Trisenox w nawracającej/opornej APL w scenariuszu istniejącym.”</p> <p><b>AOTMIT:</b> „Przy oszacowaniu liczebności chorych kwalifikujących się do leczenia trójtlenkiem arsenu nie rozważano jak objęcie refundacją leku Trisenox w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z APL o niskim/pośrednim ryzyku wpłynie w kolejnych latach analizy na wielkość populacji stosującej ten lek z nawrotową/oporną APL. Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym uwzględnił refundację produktu Trisenox w nawracającej/opornej APL, jednak nie wskazał dokładnie wielkości populacji, odnosząc się tylko do ilości zrefundowanych opakowań. Uwzględnienie refundacji leku Trisenox u pacjentów z nawrotową/oporną APL tylko w scenariuszu istniejącym zaniża koszty inkrementalne.”</p>

<sup>8</sup> Rozporządzenie 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.12.388)

Z uwagi na złożony proces terapeutyczny chorych z APL, w ramach analizy BIA zdecydowano się na wykorzystanie wyników modelu CUA przeliczonych na okresy roczne bez dyskontowania.

Powyższe podejście pozwoliło na:

- Wiarygodne oszacowanie potencjalnych kosztów płatnika na leczenie nowodiagnostowanych pacjentów z niskim lub pośrednim ryzykiem APL (populacja docelowa) z dodatkowym uwzględnieniem prawdopodobnych kosztów związanych z niepowodzeniem I linii leczenia i koniecznością zastosowania leczenia II linii – stąd zidentyfikowane przez analityków AOTMiT koszty produktu Trisenox® w scenariuszu istniejącym (np. pacjent po leczeniu I linii ATRA+CT wymaga leczenia II linii i otrzymuje wówczas dotychczas stosowany i refundowany schemat z użyciem ATO);
- Uwzględnienie kosztów leczenia II linii zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, gdyż pochodzą bezpośrednio z modelu CUA w którym w sposób prawidłowy przedstawiono prawdopodobne przejścia pacjenta z nowo zdiagnozowanym APL:
  - zatem u części chorych po niepowodzeniu leczenia I linii wymagane było leczenie II linii, w szczególności w przypadku tzw. „późnych” nawrotów w grupie interwencji (ATO+ATRA) – tj. pacjentów u których nawrót wystąpił po 2 latach od zakończenia leczenia I linii i uzyskania remisji – można było ponownie zastosować schemat ATO+ATRA – jest to zauważalne w *Tabela 21. Koszty roczne terapii w przeliczeniu na pacjenta (w oparciu o wyniki modelu CUA [24])* w analizie BIA, gdzie koszty ATO w scenariuszu nowym ponownie pojawiają się w 3 i kolejnych latach od rozpoczęcia leczenia I linii.
- Dokładny wgląd w sposób liczenia kosztów na przestrzeni kolejnych lat od postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia I linii: ATRA+ATO albo ATRA+CT – szczegółowy opis metodologii przedstawiono w raporcie ekonomicznym dla produktu Trisenox®:
  - Patrz arkusz „*Calc - Costs AATO - AATO*” komórki BJ7:BR13
  - Patrz arkusz „*Calc - Costs AATO - AIDA*” komórki BJ8:BM13
  - Patrz arkusz „*Calc - Costs AIDA*” komórki BJ8:BM13w dostarczonym uaktualnionym kalkulatorze *CUA\_TRISENOX\_1.01.xlsm* (uwaga: wcześniejsza wersja kalkulatora *CUA\_TRISENOX.xlsm* zawiera identyczne oszacowania).
- Wykorzystanie oszacowanej liczebności populacji docelowej (tj. nowodiagnostowanych chorych z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem) do wyznaczenia łącznych kosztów płatnika publicznego ponoszonych na leczenie chorych z APL z niskim lub pośrednim ryzykiem z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia (Uwaga: dotyczy tylko chorych zdiagnozowanych w okresie horyzontu czasowego analizy BIA tzn. po rozszerzeniu refundacji produktu Trisenox® – prognozowany termin 01 listopada 2017 roku)
  - Należy zauważyć, iż w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie jest konieczne bezpośrednio uwzględnienie kosztów leczenia w grupie chorych z nawracającą/oporną APL u których leczenie I linii rozpoczęto i/lub zakończono przed 01 listopada 2017 roku (tj. przed prognozowanym terminem pozytywnej decyzji refundacyjnej), gdyż sytuacja wskazanej grupy pacjentów nie zmieni się i nadal będzie możliwe zastosowanie w ramach leczenia II linii produktu Trisenox®.
    - Przykład 1: chory, z populacji docelowej (APL z niskim lub pośrednim ryzykiem) u którego leczenie I linii rozpoczęto 31 października 2017 roku zalecanym dotychczas schematem ATRA+CT w przypadku niepowodzenia terapii albo późniejszego nawrotu choroby będzie nadal miał możliwość zastosowania leczenia II linii z użyciem produktu Trisenox® – koszt leczenia tego pacjenta nie został uwzględniony w analizie BIA, gdyż nie wpływa na koszty inkrementalne (tzn. koszt terapii II linii zostałby uwzględniony zarówno w scenariuszu „istniejącym”, jak i scenariuszu „nowym”)
    - Przykład 2: u chorego z APL (z niskim lub pośrednim ryzykiem) uzyskano remisję w roku 2015 po leczeniu I linii (zalecanym

	<p>dotychczas schematem ATRA+CT), w dniu 01 listopada 2017 roku stwierdzono nawrót choroby. Pacjent będzie nadal miał możliwość zastosowania leczenia II linii z użyciem produktu Trisenox® – koszt leczenia tego pacjenta nie został uwzględniony w analizie BIA, gdyż nie wpływa na koszty inkrementalne (tzn. koszt terapii II linii zostałby uwzględniony zarówno w scenariuszu „istniejącym”, jak i scenariuszu „nowym”)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przykład 3: chory z populacji docelowej (APL z niskim lub pośrednim ryzykiem), u którego diagnozę postawiono w dniu 01 listopada 2017 roku będzie miał możliwość skorzystania z leczenia schematem ATO+ATRA albo ATRA+CT w ramach I linii – koszty leczenia tego pacjenta zostały uwzględnione w ramach BIA</li> </ul> <p>W oparciu po powyższe informacje uwagi Agencji dotyczące m.in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uwzględnienia refundacji leku Trisenox u pacjentów z nawrotową/oporną APL tylko w scenariuszu istniejącym zaniżając koszty inkrementalne</li> <li>• braku opisu metodologii liczenia kosztów opakowań produktu Trisenox w scenariuszu istniejącym</li> <li>• braku rozważenia, jak rozszerzenie wskazania wpłynie na sprzedaż leku Trisenox w nawracającej/opornej APL w scenariuszu nowym</li> </ul> <p>są bezpodstawne, gdyż koszty refundacji produktu Trisenox® uwzględniono zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym (szczegółowy opis metodologii przedstawiono w analizie ekonomicznej), natomiast wpływ rozszerzenia refundacji na sprzedaż produktu Trisenox® został dostatecznie rozważony w scenariuszu nowym (w zakresie nowodiagnostowanych – począwszy od 01 listopada 2017 roku – chorych).</p>
--	---

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>9</sup>

#### 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, wykresu, strony)	Uwagi

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

<sup>9</sup> 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.)



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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

