

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ODPOWIEDŹ NA UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.4331.40.2020.AS.6**Ad. I.1****UWAGA AOTMiT:**

„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: Z uwagi na zmiany wprowadzone w treści programu lekowego w wyniku konsultacji prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia z ekspertami klinicznymi istotne jest uwzględnienie nowej treści programu w przedłożonych analizach.”

ODPOWIEDŹ:

W piśmie wystosowanym 10. września br. przez Ministerstwo Zdrowia (PLR.4500.160.2020.17.AP) zamieszczono finalnie zaakceptowaną treść programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”. Poniżej przedstawiono fragmenty różniące wersję programu lekowego obowiązującą po konsultacjach MZ względem PL załączonego do złożonych analiz wraz z komentarzem dotyczącym wpływu omawianych zmian na kształt ów analiz.

W ramach kryteriów kwalifikacji pacjentów do omawianego programu lekowego doprecyzowano zapisy następującej treści:

[Redacted content]

Doprecyzowanie powyższych zapisów (kryteriów włączenia) **nie wpływa** na zakres przedstawionych wyników oraz wnioskowanie płynące z analiz (w szczególności APD/AKL) z uwagi na fakt zgodności analizowanych fragmentów z kryteriami włączenia oraz charakterystyką pacjentów w próbach klinicznych stanowiących podstawę oceny efektywności tisagenlecleucelu, tj. ELIANA (B2202), ENSIGN (B2205J) ora Pedi CART19 (B2101J). Do badań tych włączono bowiem pacjentów (wymieniono tylko kryteria, które uległy doprecyzowaniu w opisie PL) m.in. po ≥ 2 nawrotach w szpiku kostnym lub u których przerwa pomiędzy HSCT a rozpoczęciem terapii tisagenlecleucelem wynosiła ≥ 6 miesięcy lub z chemioopornością w postaci braku całkowitej remisji (CR) po jednym cyklu leczenia stosowanego w nawrotowej ALL lub którzy nie kwalifikowali się do przebycia przeszczepu ze względu na odmowę przeprowadzenia procedury allo-HSCT.

Zmodyfikowano również treść pkt 2. [REDACTED]

[REDACTED] Powyższa zmiana treści programu lekowego **nie ma wpływu na zakres analiz oraz płynące z nich wnioskowanie**, a jedynie doprecyzowuje wspomniany fragment PL.

Kolejną zmianą jest zamieszczenie w opisie programu szczegółowych kryteriów wykluczenia:

[REDACTED]

Powyższe kryteria w znacznej mierze zaczerpnięte zostały z badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej, a zatem uzupełnienie programu o wyżej wymienione **nie stanowi przesłanki do modyfikacji treści analiz**.

Dodatkowo wprowadzono drobne zmiany w zakresie następujących punktów:

- I) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
– brak wpływu na przyjęte wartości kosztowe w analizie ekonomicznej oraz BIA
- II) [REDACTED]
[REDACTED] – *nie wpływa na treść analiz*

Reasumując, modyfikacja opisu wnioskowanego programu lekowego („Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”) przeprowadzona na drodze konsultacji Ministerstwa Zdrowia z ekspertami klinicznymi nie wpływa na treść przedłożonych analiz.

Ad. I.2

UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał lek Blincyto (blinatumomab). Produkt leczniczy Blincyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 opomą na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych oraz w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19.

Lek ten refundowany jest natomiast w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” we wskazaniu obejmującym dorosłych (≥ 18 lat) chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia. W przypadku populacji pediatrycznej lek uzyskał pozytywną rekomendację w ramach RDTL we wskazaniach: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci do 3. roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) i ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0). W przypadku 1. wskazania zlecenie dotyczyło pacjenta z wrodzoną ostrą białaczką limfoblastyczną pro-B, po nieskutecznym leczeniu indukcyjnym, a więc obejmowało populację niezgodną z obecnie wnioskowaną. W drugim przypadku zlecenie dotyczyło pacjenta ze wznową mieszaną (mózgowo-szpikową).

Należy podkreślić, iż refundowane wskazania dla leku Blincyto nie obejmują całej populacji wnioskowanej dla produktu Kymirah (m.in. dorosłych pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia). W związku z powyższym istnieje konieczność uwzględnienia innych technologii, stanowiących obecnie standard terapii w grupach pacjentów, u których nie można zastosować produktu Blincyto, w tym m.in. chemioterapię, jako komparatory.

Jednocześnie zasadnym wydaje się przedstawienie dodatkowo porównania z produktem Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) w populacji osób od 18 r.ż., ze względu na fakt, iż produkt ten zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22i podlegał ocenie Agencji, uzyskując pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w 2019 r. (Rekomendacja nr 67/2019 z dnia 6 sierpnia 2019 r.) w ramach programu lekowego: „Leczenie inotuzumabem

ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)”.

ODPOWIEDŹ:

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być zatem **istniejąca (aktualna) praktyka** medyczna, czyli sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną, co podkreślają również Analitycy Agencji w wyżej cytowanym komentarzu do analiz.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć następujące kwestie: **częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego**. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Uwaga AOTMiT:

- 1) Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię*

Jak słusznie wskazują analitycy Agencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Autorzy analiz Wnioskodawcy w **Analizie Problemu Decyzyjnego rozpatrzyli wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, mając na uwadze zarówno wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce oraz [REDAKTOWANE], jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych (szczegóły przedstawiono w APD rozdział 7.1)**. Należy podkreślić, iż wytyczne na wstępie wyraźnie wskazują, że **wybór technologii alternatywnej ma dotyczyć wnioskowanego wskazania**, które w przypadku niniejszego wniosku refundacyjnego zostało dokładnie sprecyzowane przez kryteria włączenia do programu lekowego.

Analiza polskich i zagranicznych wytycznych leczenia wnioskowanej populacji oraz aktualnej praktyki klinicznej w Polsce potwierdzonej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. **CAR-T w postaci tisagenlecleucelu jest bowiem terapią ratującą życie**, której celem jest wyleczenie pacjenta, a podawana jest w sytuacji braku innych możliwości leczenia. Bardzo wysoką efektywność Kymriah udowodniono zarówno w ramach badań klinicznych jak i w rzeczywistej praktyce, co szeroko przeanalizowano w analizie efektywności klinicznej stanowiącej część niniejszego wniosku.

Uwaga AOTMiT:

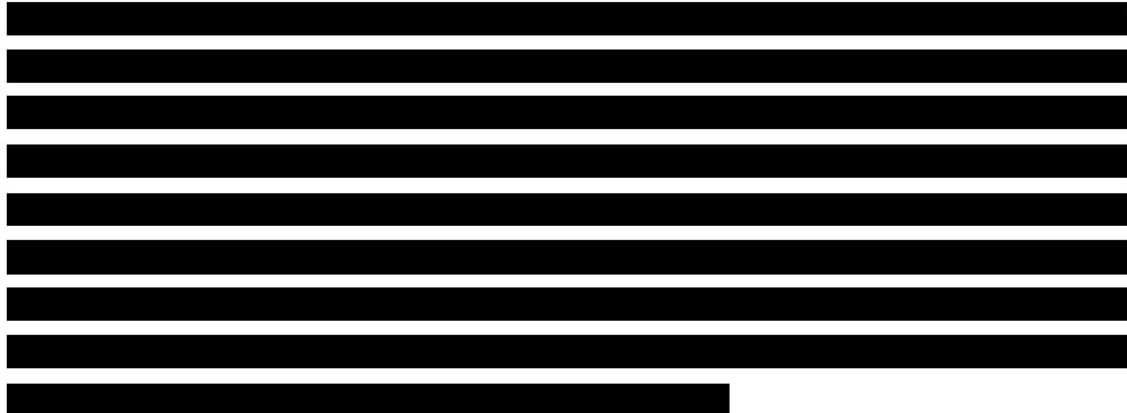
- 2) „Lek ten (Blinicyto) refundowany jest natomiast w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” we wskazaniu obejmującym dorosłych (≥ 18 lat) chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia. W przypadku populacji pediatrycznej lek uzyskał pozytywną rekomendację w ramach RDTL we wskazaniach: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci do 3. roku życia w przypadku wznowy


lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) i ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0). W przypadku 1. wskazania zlecenie dotyczyło pacjenta z wrodzoną ostrą białaczką limfoblastyczną pro-B, po nieskutecznym leczeniu indukcyjnym, a więc obejmował populację niezgodną z obecnie wnioskowaną. W drugim przypadku zlecenie dotyczyło pacjenta ze wznową mieszaną (mózgowo-szpikową).



Należy podkreślić, iż refundowane wskazania dla leku Blincyto nie obejmują całej populacji wnioskowanej dla produktu Kymirah (m.in. dorosłych pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia). W związku z powyższym istnieje konieczność uwzględnienia innych technologii, stanowiących obecnie standard terapii w grupach pacjentów, u których nie można zastosować produktu Blincyto, w tym m.in. chemioterapię, jako komparatory.”

Na wstępie należy zaznaczyć, iż w *Opinii nr 40/2020 z dnia 29 kwietnia 2020 r.* Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Oceniane wskazanie stanowi wskazanie *off label*, bowiem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazania rejestracyjne Blincyto nie obejmują leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia. Lek ten jest natomiast zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu przez FDA. Rejestracji tej dokonano na podstawie przytoczonego, w ramach cytowanej Opinii AOTMiT, badania ALCANTARA. Jak wskazuje Agencja, cyt. „Zasadność powyższego wnioskowania znajduje również uzasadnienie w wytycznych klinicznych, które to obok leków i schematów które już zostały zastosowane we wnioskowanej populacji zalecają podanie blinatomumabu”.

W kontekście komentarza Agencji, dotyczącego pacjentów z Ph+, zasadne jest odniesienie się także do danych literaturowych, które wskazują, iż zachorowalność w populacji pediatrycznej z ALL na postać Ph+ to zaledwie 1-2%, natomiast w grupie dorosłych to ok. 20%. Mając na uwadze bardzo wąską grupę pacjentów kwalifikujących się do terapii tisagenlecleucel, spodziewane jest pojawienie się takiego pacjenta pediatrycznego jeden raz na 5-10 lat (), a w przypadku dorosłych 1 raz na 5 lat. Pacjenci w omawianym stanie klinicznym (z chromosomem Philadelphia) będą zatem kwalifikować się do terapii Kymirah niezmiernie rzadko. ()



Z analizy polskich zaleceń postępowania terapeutycznego *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* z 2011¹ roku, wynika, iż w analizowanej grupie chorych, w przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie można zastosować schemat CEC (klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd). Jednakże należy pamiętać, iż wytyczne te odzwierciedlają stan wiedzy na rok 2011, a w świetle szybkiego postępu medycyny i identyfikacji nowych skutecznych leków w populacji wnioskowanej, **zalecenia te stają się nieaktualne.** 

  Potwierdzają to wyniki uzyskane w ramach retrospektywnego badania (Wachowiak 2020²) przeprowadzone na pacjentach pediatrycznych z zaawansowaną pB-ALL leczonych metodą skojarzonej chemioterapii obejmującej CEC. Badanie odbyło się w latach 2015-2018 w obrębie czterech ośrodków Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. 6 z 8 pacjentów zmarło w trakcie obserwacji. Czas przeżycia całkowitego (OS) w tej grupie mieścił się w zakresie 2 - 4,5 miesięcy. 1 z 8 pacjentów przeżył przynajmniej 38 miesięcy (w momencie odcięcia danych) pozostając w fazie remisji (CR), natomiast drugi przeżył m.in. 42 miesiące (był to pacjent po nawrocie po allo-HSCT leczony CAR-T). Wartym zaznaczenia jest fakt, iż mimo wysokiego odsetka pacjentów, u których raportowano wystąpienie wczesnych odpowiedzi na leczenie, u połowy pacjentów notowano niepowodzenie leczenia z powodu powikłań infekcyjnych a częstość występowania późniejszego nawrotu/progresji choroby w tym nawrotu po przeszczepie była duża i wskazuje na głęboką, przedłużoną mielosupresję i niską

¹ Kowalczyk J, Ostra białaczka limfoblastyczna: Krzakowski M red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011

² Wachowiak J, Styczyński J, Owoc-Lempach J, Górczyńska E, Zaucha-Prażmo A, Kowalczyk J, Szczepański T, Balwier W, Clofarabine combined with etoposide and cyclophosphamide for refractory and multiple relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an experience of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, *Acta Haematologica Polonica* 51(3), September 2020, 179-182.

jakość CR po samym schemacie CEC. Mając powyższe na uwadze, autorzy badania wnioskują, iż aby osiągnąć znaczącą poprawę długoterminowych wyników u dzieci z opomą i wielokrotnie nawracającą pB-ALL, niezbędne jest wdrożenie nowych metod leczenia, w tym immunoterapii z użyciem komórek CAR-T.

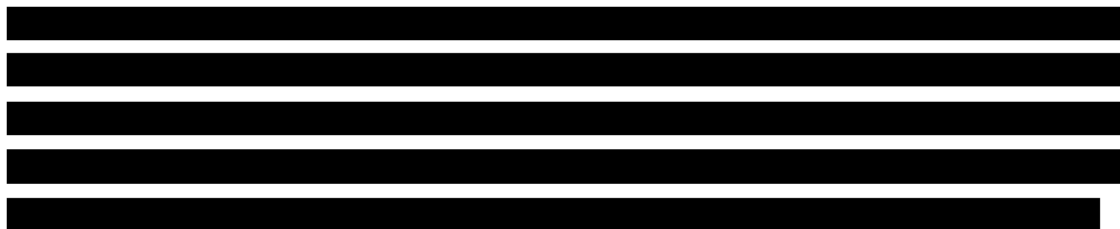
Wśród pacjentów z nawrotowymi postaciami pB-ALL rokowanie jest bardzo złe, a wrażliwość na kolejne linie chemioterapii jest znacząco obniżona, co rzutuje na efektywność leczenia z zastosowaniem standardowych czy wysokodawkowych schematów chemioterapii. Do niedawna, tj. przed erą nowoczesnych metod leczenia (immunoterapia, terapia genowa) wytyczne i praktyka kliniczna nie wskazywały w takiej sytuacji innych skutecznych opcji leczenia, a użycie standardowych chemioterapeutyków miało bardzo często jedynie paliatywny charakter. [REDACTED]

Część obowiązujących wytycznych klinicznych NCCN³ w analizowanej populacji pacjentów dopuszcza stosowanie klasycznych schematów chemioterapii. Należy mieć jednak na uwadze, iż w sytuacji dostępu do rekomendowanych zaawansowanych metod leczenia w postaci przeciwciał monoklonalnych, jak blinatumomab oraz terapii genowej w postaci CAR-T (tisagenlecleucel), stosowanie przestarzałych form leczenia jest często bezzasadne, bowiem ich rolę, w związku z niską efektywnością w zakresie kluczowych parametrów analizy przeżycia czy częstości uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie, jest niejednokrotnie podtrzymanie stanu zdrowia pacjenta. [REDACTED]

³ Brown P, et al., Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, J Natl Compr Canc Netw 2020;18(1):81–112.

⁴ [REDACTED]

Według najnowszych rekomendacji *National Cancer Institute*⁵, *National Comprehensive Cancer Network* oraz opracowanych dla warunków polskich, wytycznych: „Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci”⁶, w leczeniu nawrotowych, opornych postaci ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z komórek prekursorowych linii B, zalecany jest właśnie blinatumomab (NCCN, NCI, polskie wytyczne) lub inotuzumab ozogamycyny (NCCN, NCI).



Odzwierciedlenie powyższej opinii stanowią najnowsze wyniki badania RIALTO (*Locatelli 2020*⁷), w ramach którego wykazano, iż prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów objętych terapią blinatumomabem bez następczego przeszczepu alloHSCT w porównaniu z alternatywnym i zalecanym w praktyce podejściem, tj. zastosowania przeszczepu po blinatumomabie, spada drastycznie w kolejnych miesiącach obserwacji, do ok. 30% vs ok. 90% (BLIN+przeszczep) w 12 miesiącu terapii. **Korzyści terapeutyczne wynikające z leczenia blinatumomabem polegają zatem na możliwości objęcia chorych kolejnym etapem terapii w postaci wspomnianej transplantacji komórek krwiotwórczych.**

Tisagenlecleucel jak nadmieniono wyżej stanowi terapię, której intencją jest wyleczenie. Pacjenci, których kwalifikuje się do CAR-T to grupa chorych niejednokrotnie w schyłkowym stadium choroby, dla których nie ma już innych skutecznych form terapii, natomiast użycie blinatumomabu zasadne jest w populacji pacjentów, u których dostrzega się możliwość wdrożenia kolejnego postępowania po terapii z udziałem tego przeciwciała monoklonalnego. Wskazuje na to również istotnie wyższy odsetek pacjentów, którzy otrzymują HSCT po blinatumomabie aniżeli po tisagenlecleucelu. Znaczącym jest również fakt, iż w przypadku blinatumomabu nie ma obecnie danych z zakresu trwałości uzyskanych odpowiedzi na

⁵ National Cancer Institute Guidelines; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, 2020: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>

⁶ Kowalczyk J., Balwier W., Szczepański T., Matysiak M, Młynarski W i wsp. Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci, *Przegląd Pediatryczny* II 2018 r vol. 47 no.2: 6-13

⁷ Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N et al, Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study, *Blood Cancer Journal* (2020) 10:77.

leczenie, która natomiast przebadana została w eksperymentach dotyczących Kymriah (co wykazano w AKL).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] stanowi zatem aktualną praktykę, a technologia ta objęta jest refundacją w ramach RDTL w populacji pediatrycznej oraz w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0) w populacji dorosłych”. Warto także nadmienić, iż powyższy wybór jest spójny z przebiegiem dwu procesów refundacyjnych dla produktu leczniczego Blincyto, otóż w *Opinii nr 60/2019 z dnia 31 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0)*, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových, mając na uwadze charakter zlecenia oraz wytyczne kliniczne, jako komparator dla blinatumomabu wybrano produkt leczniczy Kymriah. Analogiczne podejście przyjęto w ramach *Opinii nr 26/2019 z dnia 21 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci do 3 roku życia w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových*, w której komparatorem dla wnioskowanej technologii lekowej (blinatumomab) wybrano produkt leczniczy Kymriah.

Również w ramach rekomendacji NICE z 2018 r. *Final appraisal document – Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years*, wskazano, iż blinatumomab (uznany jako terapia o charakterze pomostowym do przeszczepu) stanowi główny komparator dla Kymriah. Eksperci kliniczni stwierdzili, że leczenie blinatumomabem z wyższym prawdopodobieństwem umożliwia przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych niż leczenie chemioterapią ratunkową, dlatego blinatumomab jest preferowaną opcją leczenia, o ile nie był wcześniej

stosowany. Eksperti kliniczni stwierdzili również w ramach rekomendacji NICE, że blinatumomab, w przeciwieństwie do inotuzumabu ozogamycyny (w algorytmie postępowania w populacji pacjentów z ALL, jest to opcja leczenia stosowana po pierwszym nawrocie choroby) jest preferowaną obecnie opcją leczenia u pacjentów z drugim nawrotem.

Uwaga AOTMiT:

- 3) *„Jednocześnie zasadnym wydaje się przedstawienie dodatkowo porównania z produktem Bespona (inotuzumab ozogamycyny) w populacji osób od 18 r.ż., ze względu na fakt, iż produkt ten zarejestrowany jest w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22i podlegał ocenie Agencji, uzyskując pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w 2019 r. (Rekomendacja nr 67/2019 z dnia 6 sierpnia 2019 r.) w ramach programu lekowego: „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)”.*”

Wspomniany powyżej **inotuzumab ozogamycyny**, jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z **ekspresją antygenu CD22**, a wyniki badań rejestracyjnych dotyczą pacjentów, z których znaczna część była leczona uprzednio jedną linią⁸. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej, co jest niewystarczającym kryterium do stosowania Kymriah. Ponadto jak wskazują zapisy zamieszczone w wytycznych NCCN 2020, **stosowane inotuzumabu ozogamycyny wiąże się z wysokim ryzykiem hepatotoksyczności**, w tym wystąpienia zagrażających życiu postaci choroby wenookluzyjnej wątroby oraz **wzrostem ryzyka zgonu wynikającego z braku odpowiedzi na leczenie po przeprowadzeniu przeszczepu HSCT**.

⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Bespona

Należy również podkreślić, iż Besponsa (inotuzumab ozogamycyny) z uwagi na sposób działania **rekomendowana jest do stosowania w grupie chorych z białaczką CD19-ujemną⁹**, tj. taką w której **terapię celowane anty-CD19 jak blinatumomab czy Kymriah nie stanowią opcji terapeutycznej**, co związane jest ekspresją specyficznych antygenów różnicowania powierzchniowego (CD). Mechanizm działania inotuzumabu, jak wspomniano w *Opinii nr 6/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji¹⁰*, jest bowiem ściśle związany z ekspresją antygeny CD22, zatem **należy go traktować jako technologię alternatywną jedynie w przypadku potwierdzonej ekspresji CD22**. Zasadne jest zatem pozycjonowanie produktu Besponsa jako nieadekwatnej interwencji dla Kymriah, również dlatego, że docelową populacją pacjentów, w której inotuzumab może być stosowany jest grupa osób zwłaszcza z postacią białaczki CD19-negatywnej (również młodych dorosłych w wieku 18-25 lat) z potwierdzoną ekspresją CD22. Jak wskazano powyżej, brak jest wystarczających argumentów, aby lek Besponsa stanowił alternatywną opcję leczenia dla technologii Kymriah.

Powyższe argumenty jednoznacznie świadczą o tym, że wskazane przez AOTMiT terapie, choć rozpatrywane w ramach analizy problemu decyzyjnego, nie powinny być uwzględniane w analizie klinicznej i ekonomicznej jako interwencje alternatywne dla Kymriah, co **potwierdza, że w opracowanych analizach, załączonych do wniosku, przyjęto prawidłowe podejście do rozważanego problemu i właściwy wybór komparatora**.

Ad. II.1

UWAGA AOTMiT:

„AKL zawiera opis problemu zdrowotnego, który w niepełny sposób uwzględni przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

⁹ Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2019z dnia 11 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Besponsa (inotuzumab ozogamycyn) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0),
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/012/ORP/u_6_44_190211_o_31_besponsa_inotuzumab_ozogamycyn_rdtl.pdf

¹⁰ Opinia nr 6/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/312/REK/Rdtl_6_2019_Kymriah_ALL.pdf

Wyjaśnienie: W rozdziale 2.6 i 4. Analizy Problemu Decyzyjnego jako podstawę obliczeń populacji docelowej przedstawiono średnią roczną zapadalność na ALL w latach 1999-2017. Założenie, iż określony odsetek pacjentów zdiagnozowanych w danym roku, będzie stanowił populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowi wyraźne uproszczenie. Pominięto bowiem pacjentów zdiagnozowanych w latach wcześniejszych, u których nastąpił nawrót choroby.”

ODPOWIEDŹ:

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego zaprezentowano szczegółowy opis wyznaczenia liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do terapii produktem Kymriah w ramach wnioskowanego programu lekowego. [REDACTED]

Równocześnie uwzględniona w analizach średnia z lat 1999-2017 jako wartość wyjściowa liczby nowo diagnozowanych chorych z ALL w wieku 0-25 lat na poziomie **228 osób rocznie** jest znacznie wyższa, niż średnia z ostatnich 5 lat (221; tj. okresu 2013-2017), stąd wyznaczona liczebność populacji docelowej może być przeszacowana.

Ad. II.2

UWAGA AOTMIT:

„AKL nie zawiera opisu wszystkich technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono zestawienia wszystkich technologii opcjonalnych, które można by było zastosować u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu z wyszczególnieniem opcji refundowanych. Obrany przez wnioskodawcę komparator, tj. lek Blincyto (blinatumomab) nie jest refundowany dla grupy pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia, którą obejmuje rozpatrywany wniosek.

Należy również podkreślić, iż zgodnie z Wytycznymi oraz dobrą praktyką HTA należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet.

W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy §4 ust. 1 pkt 3-5 oraz §4 ust. 2-3 Rozporządzenia, §5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz §6 ust. 1-6 Rozporządzenia.”

ODPOWIEDŹ:

Odpowiedź na powyższy komentarz stanowią po części argumenty ujęte w Ad.I.2.

A mianowicie, dane literaturowe wskazują, iż zachorowalność w populacji pediatrycznej z ALL na postać Ph+ to zaledwie 1-2%, natomiast w grupie dorosłych ok. 20%. Mając na uwadze bardzo wąską grupę pacjentów kwalifikujących się terapii tisagenlecleucel, spodziewane jest pojawienie się takiego pacjenta pediatrycznego jeden raz na 5-10 lat [REDACTED], a w przypadku dorosłych 1 raz na 5 lat. Pacjenci w omawianym stanie klinicznym (z chromosomem Philadelphia) będą zatem kwalifikować się do terapii Kymriah niezwykle rzadko. [REDACTED]

Ad. II.3

UWAGA AOTMIT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych dla komparatora nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Roporządzenia).

Wyjaśnienie: W strategii wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora Blincyto (blinatumomab) zastosowano zawężenie wyszukiwania do populacji pediatrycznej i młodzieży przez co istnieje ryzyko pominięcia badań odnoszących się do pacjentów w wieku od 18 do 25 lat, których również dotyczy wnioskowane wskazanie.”

ODPOWIEDŹ:

Przeprowadzenie na potrzeby przeglądu badań dla komparatora w postaci Blincyto, strategii wyszukiwania zawężonej dla populacji pediatrycznej i młodzieży wynikało z dwu kwestii: 1) w procesie identyfikacji prób klinicznych dla blinatumomabu posłużono się upubliczonym przeglądem systematycznym opracowanym na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Blincyto¹¹, który zaktualizowano od wymienionej w analizach daty wyszukiwania w zakresie przeglądu badań dla blinatumomabu oraz 2) **do prób klinicznych dla tisagenlecleucelu kwalifikowano pacjentów w znacznej mierze <18 roku życia**. W badaniach włączonych do przeglądu dla Kymriah dorośli pacjenci stanowili bowiem odpowiednio: 17,3% (*ELIANA*), 15,5% (*ENSIGN*) i 9% (*Pedi CART19*).

Ponadto, w trakcie prac nad przygotowaniem odpowiedzi na wyżej cytowany komentarz AOTMiT, przeanalizowano AWA OT.4351.32.2016 (*Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B be chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapią (ICD-10 C.91.0), analiza weryfikacyjna, 2016*) oraz przeprowadzono przegląd zasobów rejestru clinicaltrials.gov w celu zidentyfikowania prób klinicznych potencjalnie odpowiednich do omawianego tematu. Jedynym eksperymentem zbliżonym do pytania badawczego postawionego na potrzeby raportu HTA dla Kymriah jest próba *TOWER*^{12 13 14}, w ramach której wyodrębniono populację pacjentów poniżej 35 roku życia jako efekt przeprowadzonej randomizacji ze stratyfikacją względem wieku (<35 lat vs ≥35 lat). Z powodu braku wyników dla grupy pacjentów z przedziału wiekowego od 18 do 25 lat, nie podjęto próby przeprowadzenia porównania z danymi klinicznym uzyskanymi dla tisagenlecleucelu ze względu na znaczne ograniczenia metodologiczne takiego porównania i co za tym idzie również ryzyko błędnego wnioskowania.

W badaniach dla Kymriah włączonych do przeglądu brak jest wyników dla subpopulacji pacjentów w wieku 18-25 lat, co więcej nie przeprowadzono jakiegokolwiek stratyfikacji wyników względem wieku. Warto natomiast podkreślić, iż dostępne są dane na temat liczby

¹¹ Przegląd systematyczny na potrzeby wniosku refundacyjnego Blincyto <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6262-194-2019-zlc>

¹² Topp et al, Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory Philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase study 3 (TOWER), EHA Library. Topp M. 06/10/16; 135182; S149.

¹³ Kantarjian et al, Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia, N Engl J Med. 2017 March 02; 376(9): 836–847

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013167>

pacjentów ≥ 18 r.ż., których zakwalifikowano do wspomnianych prób: *ELIANA* - 13 osób (17,3%), *ENSIGN* – 9 (15,5%) i *Pedi CART19* – 5 pacjentów (9%). Wskazuje to jednoznacznie, iż zdecydowaną większość chorych uwzględnionych w badaniach dla tisagenlecleucelu stanowią pacjenci pediatryczni i młodzież, co dodatkowo wzmacnia kontrargument o braku zasadności porównania wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu w populacji dorosłych vs dane kliniczne dla Kymriah.

Reasumując, po uwzględnieniu braku w spójności pomiędzy populacjami (Kymriah vs blinatumomab), jak również faktu, że porównanie miałoby charakter wyłącznie porównania naiwnego, które nie pozwala na wyciąganie wniosków o porównywalności lub przewadze jednej z terapii, INAR odstąpił od takiego zestawienia wyników, nie wniosłoby ono bowiem nowej treści do opracowanych analiz.

Ad. III.1

UWAGA AOTMiT:

„Pomimo iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 Rozporządzenia (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów.”

██████████

██

██

██

██

██████████

██

██

██

██

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Ad. III.2**UWAGA AOTMiT:**

„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia), a tym samym analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *Z uwagi na niepewność **przyjętego kosztu leukoferezy** (średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego na podstawie raportu taryfikacyjnego AOTMiT WT.541.14.2016) oraz kosztu chemioterapii limfodeplecyjnej (**uwzględnienie kosztu fludarabiny** stosowanej dożylnie, pomimo braku takiej postaci fludarabiny na liście leków refundowanych) należy wskazać możliwe zakresy zmienności powyższych kosztów oraz przeprowadzić stosowane oszacowania z ich uwzględnieniem.*

Powyższa uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet.”

ODPOWIEDŹ:

Warto zauważyć, iż uwzględniony koszt leukoferezy jako średni koszt pozyskania limfocytów od **dawcy rodzinnego** jest prawdopodobnie przeszacowany z uwagi na fakt, iż w rozpatrywanej sytuacji pobranie materiału następuje od samego pacjenta. Niemniej jednak uwzględnienie zgodnie z raportem taryfikacyjnym AOTMiT WT.541.14.2016 minimalnego (3 255,60 PLN) i maksymalnego (7 259,73 PLN) kosztu leukoferezy nie zmienia wniosku (współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności): [REDACTED]

Ponadto fludarabina w postaci roztworu do wstrzykiwania była dostępna w refundacji w ramach chemioterapii do końca sierpnia 2019 roku. Aktualnie brak refundowanych produktów zawierających fludarabinę umożliwiającą przeprowadzenie infuzji dożylnej, niemniej w ramach analizy ekonomicznej zastosowano podejście **wysoce konserwatywne** uwzględniające dodatkowe koszty z perspektywy świadczeniodawcy poprzez przyjęcie kosztu realnego na poziomie około 73,68 PLN / opakowanie Fludarabine Actavis 25mg/ml, 1 fiol.po 2 ml (bazując na ostatnich dostępnych danych DGL NFZ za marzec 2019 roku). Warto zwrócić uwagę na fakt, iż zarówno brak uwzględnienia kosztu fludarabiny z

perspektywy płatnika publicznego (wówczas koszt zakupu ponosi szpital) jak i uwzględnienie nawet 200% wyższego kosztu nie wpływa na wnioskowanie (współczynnik ICUR znacznie poniżej progu opłacalności): [REDACTED]

Ad. III.2 kontynuacja

UWAGA AOTMiT: „...W analizie podstawowej analizy ekonomicznej choroby, **którzy przeżyli 5 lat (tj. 60 miesięcy) od momentu włączenia do terapii**, zostali zakwalifikowani jako osoby „wyleczone”, tj. przypisano im prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające populacji ogólnej. Parametr ten cechuje się znaczną niepewnością z uwagi na brak danych dotyczących długofalowych efektów terapii z zastosowaniem produktu Kymriah. Wnioskodawca przetestował arbitralnie przyjęty zakres wartości dla tego parametru jedynie w analizie probabilistycznej. Tym samym zasadnym jest przeprowadzenie dla powyższego parametru również deterministycznej analizy wrażliwości. Jednocześnie, ze względu na ograniczenia związane z ekstrapolacją wyników badań na dożywotni horyzont czasowy, zasadnym jest przetestowanie w ramach deterministycznej analizy wrażliwości krótszego horyzontu czasowego analizy.

Należy również wskazać, iż część parametrów analizy wrażliwości została obrana arbitralnie, w związku z powyższym zasadne jest przedstawienie danych literaturowych, które stanowiłyby poparcie dla przyjętych zakresów zmienności.”

ODPOWIEDŹ:

[REDACTED]

Wskazany przez analityków AOTMiT parametr można swobodnie zmieniać w modelu. Równocześnie uwzględnienie maksymalnego poziomu współczynnika **SMR = 9,05** w oparciu o pracę MacArthur 2007¹⁵ nie zmienia wnioskowania, tj. współczynnik ICUR [REDACTED]

¹⁵ MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(4):460-467.

█ jest znacznie poniżej progu opłacalności, stąd Kymriah jest **opłacalną technologią medyczną w porównaniu z blinatumabem**.

Ponadto który horyzont czasowy został szeroko przebadany w ramach analizy deterministycznej: m.in. uwzględnienie 50- jak i 30-letniego horyzontu nie zmienia wniosku tj. współczynniki ICUR są poniżej aktualnie obowiązującego progu opłacalności.

Ad. IV.1

UWAGA AOTMiT:

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań prowadzących do uzyskania wskazanej w tabeli 8. na stronie 15. AWB liczebności wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.”

ODPOWIEDŹ:

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

[REDACTED]

Ad. IV.2

UWAGA AOTMIT:

„AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§6 ust. pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono informacji dotyczącej kwalifikacji do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu, a co za tym idzie niespełniony jest również warunek §6 ust. 5 i 6 Rozporządzenia.”

ODPOWIEDŹ:

[REDACTED]

Ad. V.2

UWAGA AOTMIT:

„Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).

¹⁶ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe. Ponadto biorąc pod uwagę, iż do szacowania populacji docelowej wykorzystano dane z opinii ekspertów należy przedstawić treść wypełnionych ankiet, które w tym przypadku stanowią źródło danych wykorzystanych w analizie wpływu na budżet.”

ODPOWIEDŹ:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

Dane zostały pozyskane w toku prowadzonych konsultacji z ww. ekspertami klinicznymi w ramach spotkania rady doradczej ekspertów, a także telefonicznie oraz e-mailowo.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Załączniki:

[REDACTED]