

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.40.2020
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”

*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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

*W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.*

**UWAGA! Założone 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: Sebastian Bójków

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

wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah (Tisagenlecleucelum), dyspersją do infuzji,  $1,2 \times 10^6$  –  $6 \times 10^8$  komórek, 1 worek, kod EAN: 05909991384388 we wskazaniu: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B”,

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

<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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)*,
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 wiążą 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.

Dyrektor ds. Refundacji i Polityki Cenowej Novartis Onkologia

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić



Jestem świadoma/y odpowiedzialności kamej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT


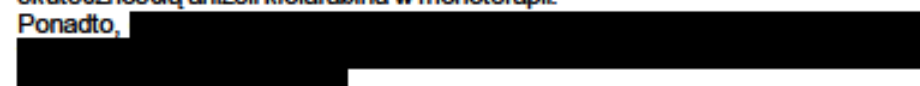
Numer* (rozdziału, tabeli, w ykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.6, Tabela 9, str. 25, str. 26-27 Rozdział 4.1.1, Tabela 10, str. 28</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  <i>„(...) w analizach nie uwzględniono możliwości zastosowania schematów chemoterapii ratunkowej oraz inotuzumabu ozogamycyny wskazywanych w wytycznych klinicznych jako opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B.”</i></p> <p><i>„(...) w analizie klinicznej nie uwzględniono wszystkich technologii alternatywnych możliwych do stosowania i refundowanych w ocenianym wskazaniu.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Wszystkie rozważania na temat zasadności wyboru komparatorów warto rozpocząć od podkreślenia znaczenia w procesie terapeutycznym, wnioskowanej wysoce zaawansowanej technologii Kymriah.</p> <p>C-ART w postaci tisagenlecleucelu jest 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 rzeczywistej praktyce, co szeroko przeanalizowano w analizie efektywności klinicznej stanowiącej część niniejszego wniosku. Klinicznie istotny, pozytywny wpływ na kluczowe efekty zdrowotne terapii opartej o tisa-cel wykazano w jednoramiennych próbach. Ich metodyka polegająca na braku grupy kontrolnej, bezpośrednio wynikała z faktu, iż brak jest adekwatnej interwencji alternatywnej, która w eksperymencie badawczym przeprowadzonym na grupie pacjentów o bardzo złym rokowaniu, mogłaby stanowić opcję leczenia choćby w porównywalny sposób w stosunku do tisa-cel dającą szansę na uzyskanie zadowalających efektów. Konstruowanie badań porównawczych (również z randomizacją), w których zestawiono by terapię genową z substancją nieaktywną biologicznie lub opcją leczenia o zdecydowanie gorszym efekcie terapeutycznym niż Kymriah, dotyka także problemów natury etycznej. Efektywność CAR-T testowana jest zatem najczęściej w badaniach z pojedynczym ramieniem na stosunkowo niewielkich populacjach (ALL jest chorobą rzadką), z uwagi na stopień zaawansowania nowotworowego procesu chorobowego oraz etyczne implikacje wstrzymania, bądź ograniczenia dostępu do nowego skutecznego leczenia potencjalnie ratującego życie, wynikającego z metodologii badań porównawczych.</p> <p>Należy również dodać, iż wspomniany powyżej aspekt związany ze statusem leku sierocego (przyznany Kymriah w 2014 roku) wpływa na przebieg procedowania, co dostrzeżono m.in. w rekomendacji SMC z 2019 roku, cytowanej przez AOTMiT w AWA.</p> <p>Istotny jest bowiem fakt, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest ze znacznymi ograniczeniami, do których niewątpliwie należy trudność wykazania aktywnego komparatora. Często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>Jednocześnie podkreślić należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (poza skutecznością i bezpieczeństwem, głównie efektywnością kosztową), lecz rekomendowane jest dołożenie starań ukierunkowanych na dostarczenie wysoce efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów. Konieczne jest zatem zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia, a w szczególności do tych najskuteczniejszych, za które we wnioskowanym wskazaniu uznaje się CAR-T.</p> <p>Resumując, biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierocego powinna przede wszystkim zależeć od stopnia</p>



	<p>ciężkości choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii.</p> <p>Odnosząc się natomiast bezpośrednio do cytowanego powyżej komentarza Agencji zasadne jest wskazanie, iż prezentowane w analizach załączonych do niniejszego wniosku, konserwatywne podejście w zakresie wyboru komparatora (argumentowane w APD w rozdziale 7.1 oraz opracowaniu wystosowanym jako odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.40.2020.AS.6), w zgodzie z zapisami ujętymi w wytycznych AOTMiT (rekomendowana w standardach postępowania, refundowana opcja terapeutyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, cechująca się uznaną skutecznością), odzwierciedla obecny status dostępności do terapii dla wnioskowanej populacji pacjentów. Natomiast, mimo iż</p>
<p>Rozdział 4.1.2, str. 30</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>„Jednocześnie w strategii wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora 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. (...) Zdaniem analityków Agencji zastosowanie ograniczenia populacji na etapie strategii wyszukiwania jest nieprawidłowe i pozostaje niespójne z ocenianym wskazaniem, ograniczając tym samym czułość wyszukiwania po stronie komparatora.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>W badaniach dla tisagenlecleucelu 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 pacjentów <math>\geq 18</math> r.ż., których zakwalifikowano do wspomnianych prób: <i>ELIANA</i> - 13 osób (17,3%), <i>ENSIGN</i> - 9 (15,5%) i <i>Pedi CART19</i> - 5 pacjentów (9%). Zdecydowaną większość populacji włączonej do badań dla Kymriah stanowią pacjenci <math>&lt; 18</math> r.ż., co dodatkowo wzmacnia kontrargument o braku zasadności porównania wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu w populacji dorosłych vs dane kliniczne dla Kymriah.</p> <p>Na potrzeby opracowania odpowiedzi na pismo AOTMiT OT.4331.40.2020.AS.6, przeszukano zasoby rejestru clinicaltrials.gov oraz posilkowano się AWA OT.4351.32.2016 (<i>Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C.91.0), analiza weryfikacyjna, 2016</i>) i wykazano, iż w dostępnym badaniu <i>TOWER</i> (dla blinatumomabu) również nie wyodrębniono wyników dla grupy pacjentów z przedziału wiekowego od 18 do 25 lat.</p> <p>Dodatkowo zidentyfikowana przez Agencję (po dacie złożenia wniosku) publikacja <i>Locatelli 2020</i>, przedstawiająca metodologię oraz dodatkowe wyniki badania <i>RIALTO</i>, włączonego do analizy klinicznej, nie stanowi wartości dodanej w kontekście informacji uzupełniających wyżej omówiony temat. W ramach badania <i>RIALTO</i> kwalifikowano bowiem pacjentów <math>&lt; 18</math> r.ż.</p> <p>Reasumując, odnalezione badania kliniczne (mimo zawężenia strategii wyszukiwania do populacji pediatrycznej), ujęte w AKL, stanowią jedyne dostępne doniesienia na temat analizowanego problemu decyzyjnego, co wykazał przegląd systematyczny przeprowadzony przez Analityków Agencji na potrzeby Analizy weryfikacyjnej.</p>

<p>Rozdział 4.1.3.2, str. 39-40, str. 42</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  <i>„Wyniki przedstawione w badaniach dla TIS oraz BLIN obejmują dane uzyskane w populacji FAS (ang. full analysis set), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie. Nie raportowano wyników dla populacji ITT. Populacja FAS w badaniach dla TIS obejmowała pacjentów, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelem natomiast w badaniach dla BLIN pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję blinatumomabu.”</i></p> <p><i>„Analizę ilościową badań dla ocenianej interwencji przeprowadzono z uwzględnieniem wyników pacjentów, którym podano tisagenlecleucel (populacja FAS), a nie populacji ITT.”</i></p> <p><i>„(...) Zdaniem analityków, analiza wyników uzyskanych jedynie w populacji FAS, może wiązać się z brakiem uwzględnienia zdarzeń występujących przed infuzją produktu Kymriah u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, w tym np. nieprawidłowości występujących w trakcie procesu produkcji czy konieczności zastosowania chemioterapii pomostowej, tym samym przekładać się może na przeszacowanie wyników dla ocenianej interwencji.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Zasadność przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej tisagenlecleucelelu w oparciu o wyniki uzyskane w populacji FAS, ujmowanej również jako mITT (zmodyfikowana populacja ITT), wskazywana była w AKL w rozdziale 6.1. i polega na interpretacji bazującej na argumentach: 1) ocena skuteczności przełomowej terapii CAR-T uwzględniająca również pacjentów, którym nie podano tisagenlecleucelelu, zdaniem Wnioskodawcy jest niewłaściwa, z uwagi na błędne wnioskowanie płynące z wyników uzyskanych dla populacji ogółem, mając w pamięci dane o wysokim odsetku, blisko 20% pacjentów, którzy w głównym badaniu ELIANA, z przyczyn niezależnych (zgon, progresja choroby, kwestie proceduralne) nie otrzymali leczenia oraz 2) założenia, iż zdecydowana większość pacjentów zakwalifikowanych do udziału w programie lekowym, otrzyma infuzję tisagenleucelem. Powyższa koncepcja znajduje potwierdzenie m.in. w przebiegu procesów w innych krajach, treści rekomendacji refundacyjnych i wydanych w oparciu o nie decyzji o finansowaniu terapii Kymriah ze środków płatnika publicznego.</p> <p>Analizami opartymi o wyniki dla populacji FAS (mITT) posiłkowano się m.in. w ramach pozytywnych rekomendacji NICE 2018 oraz CADTH 2019, które mimo braku argumentacji wyboru tej populacji jako podstawy do wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji, przyczyniły się do wydania decyzji o refundacji Kymriah w Wlk. Brytanii i Kanadzie.</p> <p>Warto dodać, iż pozytywną rekomendację refundacyjną dla Kymriah w leczeniu pB-ALL wydały również: szkocki SMC, holenderski ZIN, francuski HAS oraz niemiecki GBA, natomiast finansowaniem ze środków publicznych oceniana interwencja objęta jest [REDAKTOWANE], co wskazano w AWA.</p>
<p>Rozdział 4.3, str. 61</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  [REDAKTOWANE]</p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b>  [REDAKTOWANE]</p>



	
Rozdział 4.3, str. 62-63	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  <i>„(...) w celach poglądowych, poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności chemioterapii ratunkowej oraz inotuzumabu ozogamycyny (INO) w leczeniu pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z r/r ALL raportowanych w badaniach odnalezionych przez analityków Agencji (wyszukiwanie niesystematyczne).”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Brak zasadności porównania Kymriah ze schematem CEC oraz inotuzumabem ozogamycyny we wnioskowanej populacji pacjentów szeroko komentowano powyżej, w odpowiedzi na pismo OT.4331.40.2020.AS.6 oraz w ramach AKL.</p> <p>Przedstawione w AWA badania cechują się brakiem homogenności klinicznej i metodologicznej względem dostępnych prób oceniających tisagenlecleucel, na co wskazują Agencja, cyt. <i>„Jako podstawowe ograniczenia przedstawionych dodatkowych badań wpływające na niepewność interpretacji przedstawionych wyników należy wskazać: heterogeniczność dostępnych dowodów naukowych – kryteria włączenia/wyłączenia, charakterystyka wyjściowpacjentów, definicje punktów końcowych; małą liczebność prób, poziom uwzględnionych dowodów – badania bez grupy kontrolnej.”</i></p> <p>Dodatkowo kryteria włączenia i charakterystyka dwu spośród 10 wymienionych prób odbiega zdaniem Wnioskodawcy od predefiniowanych kryteriów PICO do analizowanego przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W ramach próby <i>Jeha 2006</i> oceniano efektywność klofarabiny, zamiast kombinacji klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd (rekomendowanego do stosowania wg PTOK 2011); schemat CEC wg NCCN 2018 cechuje się wyższą skutecznością aniżeli klofarabina w monoterapii.</li> </ul> <p>Ponadto, </p> <p>Do badania <i>INO-VATE 2018 (Kantarjian 2018)</i> kwalifikowano, jak słusznie zauważyła Agencja, pacjentów dorosłych, przy czym należy wspomnieć, iż wyników przedstawionych w tej próbie nie wydzielono ze względu na wiek (brak danych dla populacji 18-25 lat), co więcej mediana wieku pacjentów w badaniu <i>INO-VATE 2018</i> wynosiła 47 lat, a blisko 40% chorych mieściła się w grupie wiekowej <math>\geq 55</math> r.ż. Ponadto odsetek pacjentów po <math>\geq 2</math> liniach leczenia wyniósł 31%. Zatem zdecydowana większość chorych włączonych do omawianej próby przeżyła tylko jedną linię leczenia. Pozostałe badania po stronie inotuzumabu ozogamycyny, przedstawione w AWA dotyczą populacji pediatrycznej, natomiast zasadne jest przypomnienie, iż Besponsa jest lekiem zarejestrowanym w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów.</p>

<p>Rozdział 8, str. 92</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b> Uwagi do zapisów programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [REDACTED]</li> </ul> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdział 5.2.2, str. 72 oraz Rozdział 5.3.4, str. 80 oraz Rozdział 12, str. 103 Tabela 53</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b> „W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca jako cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 przedstawił cenę zbytu netto produktu Kymriah, przy której współczynnik CUR dla interwencji jest nie wyższy niż współczynnik CUR dla komparatora. Należy wskazać, iż cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji „musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Z uwagi na powyższe obliczenia wnioskodawcy są niewłaściwe, więc w rozdziale 5.3.4. przeprowadzono obliczenia własne Agencji w tym zakresie.</p> <p><b>ORAZ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cena wynikająca z art. 13 ust.3 ustawy o refundacji „Ze względu na nieprawidłowe oszacowanie ceny wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w analizie wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w tym zakresie. Cena, przy której koszt stosowania leku Kymriah nie jest wyższy niż koszt leku Blincyto wynosi [REDACTED].”</li> </ul> <p><b>ORAZ</b></p> <p>„6. 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.”</p>



**Uwagi do komentarza:**

Wnioskodawca zgodnie z dotychczasową praktyką zarówno Ministra Zdrowia, jak i Agencji AOTMiT w modelu CUA zaprezentował:

1. Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (Kymriah) wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość (QALY)
2. Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (blinatumomab), wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość (QALY).
3. Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Kymriah), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1., nie jest wyższy od współczynnika, o którym mowa w punkcie 2.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych wariantów wraz z oszacowanymi cenami zbytu netto produktu Kymriah, przy których współczynnik CUR dla interwencji jest nie wyższy, niż współczynnik CUR dla komparatora.

	Wariant 1			Wariant 2			Cena zbytu netto (zł)
	Wariant 1a	Wariant 1b	Wariant 1c	Wariant 2a	Wariant 2b	Wariant 2c	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

Warto zauważyć, iż nie tylko w chorobach rzadkich powyższe podejście do liczenia ceny wynikająca z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji wnioskowanych produktów było dotychczas akceptowalne przez Agencję, lecz również w rozważanym wskazaniu (tj. ALL).

Przykładowo w ramach zlecenia 194/2019 dla produktu Blincyto (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6262-194-2019-zlc>) zaprezentowano identyczne podejście w zakresie art. 13 ust. 3 i liczenia wskazującej ceny zbytu netto dla wnioskowanego leku:

1. Patrz rozdział 2.6.5 str. 57-61 w analizie ekonomicznej do zlecenia 194/2019 ([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/194/AW/194\\_aw\\_ot.4331.50.2019\\_blincyto\\_ae.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AW/194_aw_ot.4331.50.2019_blincyto_ae.pdf))

	<p>2. Patrz strony 3-15 w uzupełnieniach do zlecenia 194/2019 (<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AW/194_awa_ot.4331.50.2019_blincyto_uzup.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AW/194_awa_ot.4331.50.2019_blincyto_uzup.pdf</a>)</p> <p>Wskazane powyżej podejście do liczenia ceny wynikającej z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji zostało w pełni zaakceptowane przez Agencję – patrz rozdział 12 (str. 61) w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 194/2019 (<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AWA/194_awa_4331_50.2019_blincyto_blinatumomab_all_dzieci_bip.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AWA/194_awa_4331_50.2019_blincyto_blinatumomab_all_dzieci_bip.pdf</a>)</p> <p>Podsumowując wyznaczone w ramach analizy ekonomicznej [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] ceny wynikające z art. 13 ust. 3 są prawidłowe i w każdym z rozpatrywanych wariantów analizy wrażliwości w sposób istotny przekraczają wnioskowany poziom dla produktu Kymriah: [REDAKTOWANE].</p>
* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.	

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

<sup>6</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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)



### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

\* 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

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

\* 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, w ykresu, strony)	Uwagi

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