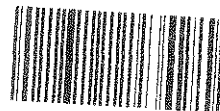


Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa
tel. +48 22 440 33 00
fax +48 22 440 35 50

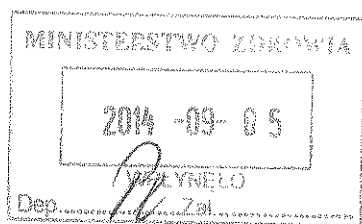
Eli Lilly Polska spółka z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa

Warszawa, 05 września 2014 roku

*P. M. Grawala
do NOTM*



RPW/2370/2014
Data: 2014-09-05
ID: 0089020006980



**Szanowny Pan
Bartosz Arłukowicz
Minister Zdrowia
Ul. Miodowa 15,
00-952 Warszawa**

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Alimta, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 100 mg, Pemetreksedum; 100 mg; 1 fioł.s.subs.; kod EAN 5909990080205 w ramach kategorii dostępności refundacyjnej; stosowany w ramach programu lekowego – Leczenie podtrzymujące niedrobnokomórkowego raka płuca („Alimta 100 mg”) oraz wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Alimta, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 500 mg, Pemetreksedum; 500 mg; 1 fioł.s.subs.; kod EAN 5909990009664 w ramach kategorii dostępności refundacyjnej; stosowany w ramach programu lekowego – Leczenie podtrzymujące niedrobnokomórkowego raka płuca („Alimta 500 mg”)

Szanowny Panie Ministrze,

W odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia z dnia 25 sierpnia 2014 roku (sygnatura MZ-PLR-460-21046-5/MG/14), w imieniu Eli Lilly Polska sp. z o.o., poniżej przesyłam odpowiedzi i uzupełnienie odnoszące się do poszczególnych uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta, przesłanych przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1) „Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją, w której technologia ma być refundowana (§4. Ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności przedłożona analiza kliniczna obejmuje jedynie populację pacjentów poddawanych leczeniu podtrzymującemu, podczas gdy uzgodniony program lekowy obejmuje dodatkowo zmianę warunków

realizacji programu w zakresie zarówno I jak i w szczególności II linii (to w szczególności zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, czasu leczenia w programie oraz kryteriów wyłączenia z programu).”

Odpowiedź:

Przedstawiona dokumentacja HTA została przygotowana w oparciu o propozycję programu lekowego uzgodnioną z Ministrem Zdrowia przed złożeniem wniosku (na podstawie art. 31 ust. 12 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) oraz przekazaną do Ministra Zdrowia wraz z wnioskiem refundacyjnym - w związku z tym spełnia wymaganie przedstawione w § 2. Rozporządzenia i jest aktualna na dzień złożenia wniosku. Spełnione jest także wymaganie §4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia - Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku tj. Alimta (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. Późniejsze zmiany w brzmieniu programu lekowego zostały naniesione w trakcie uzgadniania treści programu lekowego pomiędzy wnioskodawcą (Eli Lilly Polska sp. z o.o.) a ministrem właściwym do spraw zdrowia (zgodnie z art. 31 ust. 10 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) i zostały zaakceptowane przez Lilly.

2) „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją, w której technologia ma być refundowana (§4. Ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności, do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono badanie, w którym uczestniczyli pacjenci, „u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem”. Populacja ta jest niezgodna zarówno z kryteriami włączenia wynikającymi z wniosku, tj. pacjenci „(...) u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem”, jak i z założeniami programu lekowego.”

Odpowiedź:

Badanie, w którym uczestniczyli pacjenci, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem, zostało omówione jedynie dodatkowo, co wyjaśniono we wstępie do rozdziału 5 str. 36, ponieważ dodatkowo potwierdza ono skuteczność pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym (typu switch maintenance).

3) „Analiza kliniczna nie zawiera informacji o sposobie i poziomie finansowania wybranych technologii opcjonalnych (§4. Ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).“

Odpowiedź:

Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD), do której w analizie klinicznej jest odwołanie – rozdział 3 str. 31. Dodatkowe informacje znajdują się w Analizie Ekonomicznej – rozdział 2.2.2.2. str. 15-16 oraz rozdziały 12.1 i 12.2 str. 92-107.

Technologie opcjonalne dla analizowanej technologii wnioskowanej (pemetreksedu) to: placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe.

Leczenie objawowe (BSC) w analizowanym wskazaniu stanowiło podawanie: enoksaparyny, deksametazonu, leków przeciwbólowych. Wszystkie wymienione powyżej substancje są współfinansowane ze środków publicznych. Dzienny koszt leczenia objawowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Kategoria	Odsetek pacjentów*	Koszt z perspektywy płatnika publicznego*	Koszt z perspektywy pacjenta*
Enoksaparyna	37,5% (7,60-74,82)	12,35 PLN (9,84-14,87)	1,09 PLN (0,81-1,37)
Deksametazon	7,5% (3,38-13,08)	1,72 PLN (1,33-2,12)	1,56 PLN (1,20-1,92)
Leki przeciwbólowe	57,5% (33,83-79,45)	2,14 PLN (0,75-3,53)	0,80 PLN (0,67-0,92)

* w nawiasach podano granice 95% przedziału ufności dla wartości średniej.

Dodatkowo, wszystkim pacjentom z grupy badanej (otrzymującym pemetreksed) podawano następujące leki w ramach premedykacji: witamina B12, kwas foliowy, deksametazon, ponieważ wskazania do ich stosowania zawarto w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alimta, są one refundowane ze środków publicznych (za wyjątkiem kwasu foliowego), proponowane w ramach projektu programu lekowego oraz ocenione w ramach randomizowanych badań klinicznych (PARAMOUNT, Mubarak et al. 2012, Ciunleau et al. 2009).

Pemetreksed w leczeniu podtrzymującym niedrobnokomórkowego raka płuca podawany jest w monoterapii, ale zgodnie z projektem programu lekowego konieczna jest premedykacja obejmująca:

- w dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu, w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę,
- pacjenci powinni otrzymywać również kwas foliowy codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu, w dawce od 350 do 1000 mikrogramów doustnie oraz w ciągu 7 dni

poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu – co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1000 mikrogramów doustnie,

- pacjenci powinni otrzymywać również witaminę B12 w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu – 1000 mikrogramów domięśniowo oraz co 3 cykle leczenia (kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 można wykonywać w dniu podania pemetreksedu).

Deksametazon współfinansowany jest ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (z dnia 24 lutego 2014) na dzień 1 marca 2014 roku, w grupie limitowej 81.2 (Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego; odpłatność ryczałtowa pacjenta do wysokości limitu finansowania). Obliczono koszt 1 mg deksametazonu, który wyniósł 0,1899 PLN oraz 0,1722 PLN odpowiednio dla płatnika publicznego oraz pacjenta. Koszt 3-dniowej terapii (koszt przypadający na jeden cykl leczenia pemetreksedem) wynosi odpowiednio 4,5587 PLN oraz 4,1329 PLN.

Preparaty kwasu foliowego nie są współfinansowane ze środków publicznych i są pełnopłatne dla pacjenta (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.). Na podstawie katalogu produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna obliczono średni koszt 1 mcg kwasu foliowego, który wyniósł 0,0005 PLN dla pacjenta. Zakładając podawanie kwasu foliowego codziennie, przez cały 21-dniowy cykl leczenia pemetreksedem, w dawce 600 mcg (wartość uwzględniona w analizie ekonomicznej, na podstawie opinii ekspertów), obliczono koszt terapii kwasem foliowym w cyklu, który wyniósł 6,29 PLN z perspektywy pacjenta.

Witamina B12 w postaci roztworu do wstrzykiwań współfinansowana jest ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 26.0, Witamina B12 – cyjanokobalamina (odpłatność pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania). Koszt 1 mcg dla płatnika publicznego oraz pacjenta wynosi odpowiednio 0,0012 PLN oraz 0,0005 PLN (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.). Zakładając jednorazowe podawanie witaminy B12 co 3 cykle, w dawce 1000 mcg, koszt leczenia witaminą B12 w cyklu wyniesie 0,38 PLN oraz 0,16 PLN odpowiednio dla płatnika publicznego oraz pacjenta. Podsumowanie kosztów związanych z premedykacją przedstawiono w poniższej tabeli.

Koszt substancji czynnych stosowanych w premedykacji leczenia pemetreksedem.

Substancja czynna	Koszt na 1 cykl terapii pemetreksedem (21 dni) [^]		Referencja
	Płatnik publiczny	Pacjent	
Witamina B12	0,38 PLN	0,16 PLN	[14], [92]
Kwas foliowy	0,00 PLN	6,29 PLN (3,91-8,66)	[92], [93]
Deksametazon	4,56 PLN	4,13 PLN	[14], [92]

[^] koszt terapii substancjami współfinansowanymi ze środków publicznych obliczono z uwzględnieniem średniego ważonego kosztu 1 jednostki substancji, z uwzględnieniem danych sprzedażowych z okresu styczeń–październik 2013 r. (Komunikat DGL Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24.01.2014 r.).

[14] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r., [92] Projekt programu lekowego, [93] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna.

Dodatkowo, w grupie badanej 50% pacjentów przyjmowało tietylperazynę oraz metoklopramid w ramach terapii towarzyszącej. Żadna z wymienionych substancji nie jest współfinansowana ze środków publicznych. Koszt jednego cyklu leczenia dla pacjenta wyniósł 0,53 PLN (0,10-1,32) w przypadku tietylperazyny oraz 0,60 PLN (0,29-0,90) w przypadku metoklopramidu.

4) „Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera zestawienia wyników uzyskanych w badaniach w zakresie niezgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych (§4. Ust. 3 pkt. 6 Rozporządzenia). W szczególności przedstawiono wyniki dla punktów końcowych, które nie były uwzględnione w kryteriach włączenia przeglądu (tj. np. jakość życia, wyniki w subpopulacjach i inne).”

Odpowiedź:

W rozdziale 2.4. str. 24 oraz w rozdziale 3 str. 32-33 przedstawiono najważniejsze punkty końcowe analizowane w ramach uwzględnionych badań klinicznych (ze względu na znaczną liczbę analizowanych punktów końcowych), a w rozdziale 5 szczegółowo omówiono wyniki badań z uwzględnieniem różnych subpopulacji. Wyniki przedstawiono zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu dla najważniejszych punktów końcowych oraz dodatkowo omówiono wyniki dla punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do przeglądu w celu jak najrzetelniejszego przedstawienia omawianego zagadnienia.

5) „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego nie zawiera opisu procedury przypisania osób badanych do poszczególnych technologii stosowanych w badaniach (§4. Ust. 3 pkt. 5 lit. c Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Opis procedury przypisania pacjentów do grup stosujących poszczególne technologie przedstawiono w rozdziale 14.4. str. 211-222 w tabeli zawierającej charakterystyki uwzględnionych badań - zostało podane, że są to badania randomizowane lub nierandomizowane, a w rozdziale 14.9. str. 252-253 opisano i oceniono wiarygodność zastosowanej metody randomizacji.

Poniżej przedstawiono rozszerzony opis procedury przypisania pacjentów do grup stosujących poszczególne technologie.

Badania randomizowane:

W badaniu o akronimie PARAMOUNT pacjentów przypisano do grup stosujących poszczególne technologie (grupa badana: pemetreksed + BSC vs grupa kontrolna: placebo + BSC) w procesie randomizacji w stosunku 2:1, z zastosowaniem metody blokowej (bloki 3-elementowe) i stratyfikacji względem: stanu sprawności według kryteriów ECOG (0 vs 1) przed randomizacją, odpowiedzi na indukcyjną chemioterapię (całkowita lub częściowa

odpowieź na leczenie vs stabilna choroba), stadium choroby (IIIB vs IV) przed zastosowaniem indukcyjnej chemioterapii. Przypisanie pacjentów do poszczególnych grup odbyło się za pomocą centralnego, komputerowego, interaktywnego systemu głosowego. W celu utrzymania zamaskowania badania, dane pacjentów dostarczono farmaceutom (których zamaskowanie nie dotyczyło), i którzy zastosowali interaktywny system głosowy do przypisania pacjentów do poszczególnych grup.

W badaniu Mubarak et al. 2012 pacjentów przypisano do grup stosujących poszczególne technologie (grupa badana: pemetreksed + BSC vs grupa kontrolna: BSC) w procesie randomizacji w stosunku 1:1, z zastosowaniem stratyfikacji względem odpowiedzi na indukcyjną terapię (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie vs stabilna choroba lub brak danych). Nie opisano dokładnie jaką metodę randomizacji zastosowano.

W badaniu Ciunleau et al. 2009 pacjentów przypisano do grup stosujących poszczególne technologie (grupa badana: pemetreksed + BSC vs grupa kontrolna: placebo + BSC) w procesie randomizacji w stosunku 2:1, z zastosowaniem metody Pocock & Simon, która minimalizuje ryzyko braku równowagi między grupami z uwzględnieniem czynników: stadium choroby (IIIB vs IV), stopnia sprawności według kryteriów ECOG (0 vs 1), płci (mężczyźni vs kobiety), odpowiedzi na indukcyjną terapię (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie vs stabilna choroba), składu terapii indukcyjnej (gemcytabina vs paklitaksel vs docetaksel), przerzutów do mózgu (obecność vs brak). Przypisanie pacjentów do poszczególnych grup odbyło się za pomocą centralnego, komputerowego, interaktywnego systemu głosowego. W celu utrzymania zamaskowania pacjentów i personelu medycznego zaangażowanego w gromadzenie i ocenę wyników badań, dane pacjentów dostarczono farmaceutom (których zamaskowanie nie dotyczyło), i którzy zastosowali interaktywny system głosowy do przypisania pacjentów do poszczególnych grup.

Badania o niższej wiarygodności:

Badanie Tamiya et al. 2013: badanie nierandomizowane, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania, którzy przeszli wszystkie wymagane badania przydzielono do 3 kohort leczonych z zastosowaniem karboplatyny w różnych dawkach; nie podano metody, z zastosowaniem której pacjentów podzielono na 3 grupy.

Badanie Okamoto et al. 2010: badanie nierandomizowane, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania, którzy przeszli wszystkie wymagane badania przydzielono do 2 kohort leczonych z zastosowaniem karboplatyny w różnych dawkach; nie podano metody, z zastosowaniem której pacjentów podzielono na 2 grupy.

Badanie Okamoto et al. 2013 i badanie Minami et al. 2013 były prospektywnymi badaniami bez grupy kontrolnej, do których włączono wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia.

Badanie Belalcazar 2010, badanie Santos et al. 2011, badanie Hu et al. 2012 były retrospektywnymi badaniami bez grupy kontrolnej, do których włączono wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia.

Badanie Ruppert et al. 2011 było badaniem kliniczno-kontrolnym, do którego włączono wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia.

6) „W związku z faktem, iż uzgodniony program lekowy obejmuje dodatkowo zmianę warunków realizacji programu w zakresie zarówno I jak i w szczególności II linii (tu w szczególności zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, czasu leczenia w programie oraz kryteriów wyłączenia z programu) brak jest analizy ekonomicznej dla w/w wskazań. W związku z brakiem w/w analizy nie spełnione są również pozostałe minimalne wymagania.”

Odpowiedź:

Przedstawiona dokumentacja HTA została przygotowana w oparciu o propozycję programu lekowego uzgodnioną z Ministrem Zdrowia przed złożeniem wniosku (na podstawie art. 31 ust. 12 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) oraz przekazaną do Ministra Zdrowia wraz z wnioskiem refundacyjnym - w związku z tym spełnia wymaganie przedstawione w § 2. Rozporządzenia i jest aktualna na dzień złożenia wniosku. Spełnione jest także wymaganie §5. ust. 1 Rozporządzenia – analiza ekonomiczna spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku tj. Alimta (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. Późniejsze zmiany w brzmieniu programu lekowego zostały naniesione w trakcie uzgadniania treści programu lekowego pomiędzy wnioskodawcą (Eli Lilly Polska sp. z o.o.) a ministrem właściwym do spraw zdrowia (zgodnie z art. 31 ust. 10 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) i zostały zaakceptowane przez Lilly.

7) “Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania progowej ceny zbytu netto (par. 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia). W szczególności wskazana cena progowa musi być ceną zbytu netto. Ponadto w AE wnioskodawca wskazuje na próg opłacalności na poziomie 105 801 PLN/QALYG, podczas gdy aktualny próg wynosi 111 381 PLN/QALYG.”

Odpowiedź:

W opracowaniu przedstawiono progowe ceny hurtowe brutto, które wyniosły:

- 1 968,04 PLN dla opakowania 500 mg oraz 393,61 PLN dla opakowania 100 mg z perspektywy płatnika publicznego,
- 1 962,21 PLN dla opakowania 500 mg oraz 392,44 PLN dla opakowania 100 mg z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,

przy aktualnie obowiązującym progu opłacalności, tj. 111 381 PLN/QALYG.

Obliczone na podstawie powyższych cen hurtowych brutto progowe ceny zbytu netto wyniosły:

- 1 735,48 PLN dla opakowania 500 mg oraz 347,10 PLN dla opakowania 100 mg z perspektywy płatnika publicznego,
- 1 730,34 PLN dla opakowania 500 mg oraz 346,07 PLN dla opakowania 100 mg z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,

przy aktualnie obowiązującym progu opłacalności, tj. 111 381 PLN/QALYG.

Obliczenia cen progowych zostały przeprowadzone przy uwzględnieniu aktualnie obowiązującego progu, tj. 111 381 PLN/QALYG, natomiast w tabeli 24. analizy ekonomicznej wpisana została błędna wartość progu 105 801 PLN/QALYG.

8) „Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (par. 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W szczególności w modelu nie jest dostępna część dotycząca kodu wykorzystanego w modelu”.

Odpowiedź:

Dostarczony model decyzyjny został opracowany przez Oxford Outcomes (obecnie firma ICON) na zlecenie Eli Lilly and Company. Wnioskodawca nie dysponuje prawami autorskimi do przedmiotowego modelu, pozostają one w gestii ICON. Firma Lilly nie uzyskała zgody firmy ICON na przekazanie Agencji Oceny Technologii Medycznych hasła do modelu / modelu niechronionego hasłem. Niemniej, pragnę podkreślić, iż **przekazany model decyzyjny spełnia kryteria zawarte w par. 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia. Pomimo braku dostępu do kodu VBA, widoczne i możliwe do modyfikacji są formuły wykorzystane w obliczeniach, a także możliwa jest zmiana parametrów wejściowych do modelu.**

9) „Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej nie zawiera określenia oraz uzasadnienia zakresów zmienności dla użytych w analizie parametrów (par. 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia). W szczególności nie podano uzasadnienia dla zakresów zmienności dla żadnego z wykorzystanych parametrów. Ponadto dla części parametrów nie podano zakresów zmienności (np. horyzont czasowy)”

Odpowiedź:

Zgodnie z informacją przedstawioną w rozdziale 3.9 analizy ekonomicznej, w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Wykaz wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości przedstawiono w arkuszu „Tornado” skoroszytu dołączonego do opracowania oraz w tabeli poniżej. Scenariusze wielokierunkowej analizy

wrażliwości przedstawiono dodatkowo w tabeli 22., w rozdziale 3.9. analizy ekonomicznej. Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10. (tabela 23.) analizy ekonomicznej.

Nazwa	Wartość podstawowa	Wartość w analizie wrażliwości	
		95% LCI	95% UCI
HR ekstrapolacji OS	Średnia	95% LCI	95% UCI
Ekstrapolacja OS	Gamma	Gompertz	Gamma
		Weibull	Gamma
HR ekstrapolacji PFS	Średnia	95% LCI	95% UCI
Ekstrapolacja PFS	Gamma	Gompertz	Gamma
		Weibull	Gamma
HR ekstrapolacji OS, PFS	Średnia	95% LCI	95% UCI
Wartość użyteczności	Polskie wartości	Wartości UK	-
		-	Alternatywne dane z literatury
Prawdopodobieństwo radioterapii	Dane z badania PARAMOUNT	Opinie ekspertów	-
Stopa dyskontowa	5% koszty, 3.5% efekty	5% koszty, 5% efekty	-
		0% koszty, 0% efekty	-
		5% koszty, 0% efekty	-
Koszt terapii działań niepożądanych	Średnia	95% LCI	95% UCI
Koszty opieki BSC	Średnia	95% LCI	95% UCI
Koszty opieki pemetreksed	Średnia	95% LCI	95% UCI
Koszty opieki terminalnej	Średnia	95% LCI	95% UCI
Koszty terapii pemetreksed (bez kosztu leku)	Średnia	95% LCI	95% UCI
Koszty terapii BSC	Średnia	95% LCI	95% UCI
Koszty całkowite BSC	Średnia	95% LCI	95% UCI
Czas leczenia pemetreksedem	Średnia	95% LCI	95% UCI
Wartość BSA	Średnia	95% LCI	95% UCI
	Polskie wartości	PARAMOUNT	-
Horyzont czasowy	Trwania życia	Z badań klinicznych	-
	Trwania życia	5 lat	-
Punkt odjęcia OS KM/parametryczny	20%	15%	20%
	20%	25%	20%

10) „W związku z faktem, iż uzgodniony program lekowy obejmuje dodatkowo zmianę warunków realizacji programu w zakresie zarówno I jak i w szczególności II linii (tu w szczególności zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, czasu leczenia w programie oraz kryteriów wyłączenia z programu) brak jest analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dla w/w wskazań. W związku z brakiem w/w analizy nie spełnione są również pozostałe minimalne wymagania. ”

Odpowiedź:

Przedstawiona dokumentacja HTA została przygotowana w oparciu o propozycję programu lekowego uzgodnioną z Ministrem Zdrowia przed złożeniem wniosku (na podstawie art. 31 ust. 12 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) oraz przekazaną do Ministra Zdrowia wraz z wnioskiem refundacyjnym - w związku z tym spełnia wymaganie przedstawione w § 2. Rozporządzenia i jest aktualna na dzień złożenia wniosku. Spełnione jest także wymaganie §6. ust. 1 Rozporządzenia – analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku tj. Alimta (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. Późniejsze zmiany w brzmieniu programu lekowego zostały naniesione w trakcie uzgadniania treści programu lekowego pomiędzy wnioskodawcą (Eli Lilly Polska sp. z o.o.) a ministrem właściwym do spraw zdrowia (zgodnie z art. 31 ust. 10 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) i zostały zaakceptowane przez Lilly.

11) „Analiza racjonalizacyjna nie zawiera uzasadnienia spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji (par. 7 ust. 2 i 3 Rozporządzenia)“

Odpowiedź:

W analizie racjonalizacyjnej założono, że odpowiedniki sydenafilu, bozentanu, insuliny glargine oraz leki biopodobne do cetuximabum (Erbitux[®]), rituximabum (MabThera[®]), trastuzumabum (Herceptin[®]), palivizumabum (Synagis[®]), etanerceptum (Enbrel[®]), imatinibum (Glivec[®]) będą włączone do tej samej grupy limitowej co lek oryginalny ponieważ posiadają:

- tę samą nazwę międzynarodową co lek oryginalny,
- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobną skuteczność.

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa
tel. +48 22 440 33 00
fax +48 22 440 35 50

W przypadku wskazanych odpowiedników oraz leków biopodobnych nie ma również zastosowania art. 15 ust. 3 pkt 1. Ustawy o refundacji ponieważ droga podania odpowiednika/leku biopodobnego oraz jego postać farmaceutyczna nie wpłyną w istotny sposób na efekty zdrowotne lub dodatkowy efekt zdrowotny (droga podania i postać farmaceutyczna będą najprawdopodobniej takie same jak w przypadku leku oryginalnego).

Mając nadzieję, iż przedstawione powyżej odpowiedzi spełnią oczekiwania Ministra Zdrowia a także Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych pozostają z wyrazami szacunku,



Dr Radunka Cvejic
Dyrektor ds. Korporacyjnych

Eli Lilly Polska Sp. z o. o.