



Farydak[®] (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

UZUPEŁNIENIE

Kraków, lipiec 2016

Odpowiedzi na uwagi do Analizy klinicznej, Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma PLR 4600.410.2016.MR).

Odpowiedź na uwagę 1.

Analiza kliniczna nie zawiera danych z zakresu wskaźników epidemiologicznych ponieważ szczegółowe informacje dotyczące problemu zdrowotnego, w tym wszystkie odnalezione dane epidemiologiczne opisane zostały w dokumencie Analiza problemu decyzyjnego (APD) przedłożonym w ramach kompletu dokumentacji HTA. W rozdziale 3. Analizy klinicznej znajduje się tylko odniesienie do zagadnień szczegółowo przedstawionych w APD. Wszystkie dostępne informacje z zakresu epidemiologii szpiczaka mnogiego, dotyczące również współczynników zapadalności i rozpowszechnienia, przedstawiono w rozdz. 2.3.1. (strona 18-27) Analizy problemu decyzyjnego dla Farydak. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych ściśle dotyczących polskiej populacji chorych, którzy mogli by zostać włączeni do proponowanego programu lekowego, zgodnie z jego zapisami. Oszacowano natomiast liczbę pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim w Polsce opierając się na danych uzyskanych z: Krajowego Rejestru Nowotworów, informacji od ekspertów klinicznych oraz danych refundacyjnych NFZ; ustalono, że wielkość docelowej populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak[®] wynosi: 355 pacjentów (maksymalny zakres: 198 – 434) w 1. roku, 387 pacjentów (211 – 482) w 2. roku, 420 pacjentów (224 – 535) w 3. roku. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii wielkość populacji pacjentów stosujących produkt Farydak[®] w ramach proponowanego programu lekowego wyniesie: 255 (maksymalny zakres: 87 – 401) w pierwszym roku, 277 (92 – 446) w drugim roku, 301 (98 – 495) w trzecim roku obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia. Powyższe obliczenia przedstawiono szczegółowo w rozdziale 2.5.1. (strona 23) oraz 2.5.2. (strony 24-31) dokumentu Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, również przedłożonego w ramach kompletu dokumentacji HTA.

Odpowiedź na uwagę 2.

Analiza kliniczna nie zawiera szczegółowego opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych ponieważ informacje takie przedstawione zostały w dokumencie Analiza problemu decyzyjnego (APD) przedłożonym w ramach kompletu dokumentacji HTA (rozdz. 4.1. strona 44-53). W ramach Analizy problemu decyzyjnego zostały dodane szczegółowe informacje odnośnie sposobu i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (tabela numer 25; strony 62-64).

Odpowiedź na uwagę 3.

Strategia wyszukiwania badań klinicznych oraz kryteria włączenia do Analizy oparte były na słowach kluczowych określających interwencję jako: panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Taka strategia wyszukiwania o wysokiej czułości umożliwiła odnalezienie wszystkich dostępnych badań klinicznych dotyczących zastosowania interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu, w tym badania rejestracyjnego dla produktu Farydak®. Selekcja odnalezionych badań (nielicznych w przypadku omawianego problemu decyzyjnego) na podstawie analizy abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji umożliwiła wyeliminowanie badań, w których dawkowanie lub schemat podawania badanej interwencji odbiegały od interwencji wskazanej we wniosku o refundację; w ramach Analizy klinicznej wzięto pod uwagę badania odpowiadające interwencji wnioskowanej. Dodano w Analizie klinicznej informacje na ten temat na stronie 18 oraz 149.

Odpowiedź na uwagę 4.

W tabelarycznym opisie badań zamieszczonym w rozdz. 17.4. (strona 151-153 oraz 159-161) dodano szczegółowe informacje odnośnie dawkowania analizowanych leków.

Odpowiedź na uwagi 5. i 6.

Zgodnie z warunkami badania klinicznego PANORAMA-1, którego wyniki zostały uwzględnione w modelowaniu, niewielka liczba pacjentów kontynuowała stosowanie panobinostatatu (PAN) przez okres przekraczający maksymalny czas leczenia, ustalony w ramach programu na 48 tygodni.

Mając na uwadze brak możliwości oceny w jakim stopniu kontynuacja leczenia PAN przez dodatkowe cykle wpłynęła na obserwowane efekty kliniczne, w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono warunki leczenia jak w badaniu klinicznym. Tym samym zachowano korelację pomiędzy ilością zużytego leku a efektami klinicznymi jego stosowania.

Przy braku możliwości implementacji korekty obserwowanych efektów klinicznych wynikającej z przedłużonego stosowania leku u części pacjentów istnieją jedynie dwie możliwości podejścia do tego problemu: zachowanie warunków z badania klinicznego oraz założenie, że brak kontynuacji leczenia PAN po 16 cyklu (48 tygodniach) nie ma wpływu na obserwowane efekty kliniczne.

Model przedkładany Agencji został wzbogacony o drugą z w/w możliwości (plik Farydak_model_PL.2016.02.13 (2016.07.14).xslm; listy rozwijane w arkuszach „CEA Results” i „BIA Results” umożliwiają zmianę w/w założeń).

Wyniki analizy podstawowej uwzględniającej okres stosowania PAN jak w badaniach klinicznych oraz wyniki dodanego wariantu skracającego okres stosowania PAN do 48 tygodni zostały przedstawione poniżej.

Porównanie wyników analizy inkrementalnej dla wariantu podstawowego i wariantu dodatkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

[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]

W przypadku wpływu testowanego wariantu na wyniki Analizy ekonomicznej ustalono, że przy założeniu braku wpływu stosowania PAN po 48 tygodniu badania PANORAMA-1 [REDACTED] [REDACTED]. Dołączony do niniejszego dokumentu model ekonomiczny umożliwia również przeprowadzenie analiz wrażliwości dla dodatkowego wariantu zakładającego stosowanie PAN przez 48 tygodni.

podawany z bortezomibem i deksametazonem, podczas gdy lenalidomid tylko z deksametazonem) oraz odrębny mechanizm działania (lenalidomid to immunosupresant, podczas gdy panobinostat to czynnik przeciwnowotworowy o działaniu nieselektywnego inhibitora deacetylazy histonu).

Na etapie Analizy klinicznej wykazano dodatkowy efekt dodania panobinostatu do schematu składającego się z bortezomibu i deksametazonu; z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych dla lenalidomidu nie ma możliwości wiarygodnego stwierdzenia równoważności klinicznej wnioskowanej technologii (panobinostat + bortezomib + deksametazon) i komparatora (lenalidomid + deksametazon).

Szczegółowe informacje na temat kwalifikacji wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej w odniesieniu do zapisów ustawy o refundacji znajdują się w tabeli numer 1. Analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Uwaga AOTMiT odnosi się do zapisu ustawy o refundacji określającego następujące kryterium ustalenia osobnej grupy limitowej: „droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”.

Rozważany problem decyzyjny dotyczy refundacji wnioskowanej technologii stanowiącej składnik trójlekowego schematu chemioterapii (PAN+BTZ+DEX), który w praktyce klinicznej zastępować będzie przede wszystkim dwulekowe schematy chemioterapii (BTZ+DEX i LEN+DEX).

Pomijając wspólne leki, w/w porównania można zredukować do porównań PAN z placebo (PAN+BTZ+DEX vs. BTZ+DEX) i PAN+BTZ z LEN (PAN+BTZ+DEX vs. LEN+DEX).

Nie ma żadnych dowodów naukowych jak również rozważań teoretycznych skupiających się na ocenie wpływu drogi podawania lub postaci farmaceutycznej na efekty kliniczne obserwowane pomiędzy w/w schematami. Na tej podstawie można przyjąć, że ewentualna różnica w drogach podawania lub postaci w ramach w/w porównań nie stanowi argumentu za lub przeciw refundacji wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej.

Komentarz dotyczący brakujących publikacji referencyjnych (data on file)

Brakujące publikacje referencyjne (wyszczególnione referencje data on file) zostaną przedłożone do AOTMiT wraz z aktualnym uzupełnieniem.