



**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.4331.41.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w programie lekowym: „ <b>Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu</b> ”

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 lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**UWAGA! Złożone 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:** .....Agnieszka Głowacka .....

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

Produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „**Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu**”

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

- ~~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 .....~~

<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



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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.*

.....

Ja, Agnieszka Głowacka, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na stanowisku Market Access Manager

.....

.....

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

...30.10.2019 r. ....Agnieszka Głowacka.....

**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**

...30.10.2019 r.....Agnieszka Głowacka.....







	<p>Ponadto, opinia eksperta klinicznego (prof. Marka Huss) uwzględniona w ramach analizy weryfikacyjnej (str. 18, tabela 7), również nie wymienia schematu DaraVD wśród technologii opcjonalnych.</p> <p><u>Mając na uwadze powyższe, daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DvD) nie stanowi adekwatnej interwencji alternatywnej dla ocenianej interwencji Kd.</u></p>																																				
<p>Rozdział 4.1.2, str. 22 (ostatni akapit)</p>	<p><b><u>Komentarz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</u></b></p> <p>„Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (Pubmed), Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz analizowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21-22.10.2019. Odnaleziono jedną dodatkowo publikację (Orlowski 2019) nieuwzględnioną w analizie klinicznej wnioskodawcy, opisującą wyniki badania ENDEAVOR.”</p> <p><b><u>Uwaga do komentarza:</u></b></p> <p>Publikacja <i>Orlowski 2019</i> została opublikowana 2 maja 2019 r., a zatem po dacie zastosowanego wyszukiwania, przeprowadzonego w ramach pierwotnej wersji raportu tj. do dn. 29.01.2019 r. oraz w ramach aktualizacji raportu obejmującego okres od 29.01.2019 r. do 27.02.2019 r. (wyszukiwanie przeprowadzone w dniach 29-30 września 2019 r.).</p> <p>Zidentyfikowana przez Agencję publikacja <i>Orlowski 2019</i> zawiera wyniki do badania ENDEAVOR przedstawione dla dłuższego okresu obserwacji (z datą odcięcia na 19 lipiec 2017 r.). W badaniu zaraportowano dane dotyczące przeżycia całkowitego dla mediany czasu leczenia równej 44,3 m-ca w grupie Kd i 43,7 m-ca w grupie Vd.</p> <p>Autorzy analiz Wnioskodawcy zweryfikowali, czy powyższe dane są zbieżne z danymi prezentowanymi w złożonej wersji raportu, oraz czy wpływają na wnioskowanie ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji pacjentów.</p> <p>W poniższej tabeli zestawiono wyniki dla przeżycia całkowitego pochodzące z publikacji <i>Dimopoulos 2017</i> oraz dłuższe dane pochodzące z publikacji <i>Orlowski 2019</i>.</p> <p><b>Tabela 1. Skuteczność kliniczna Kd vs Vd – porównanie bezpośrednie na podstawie danych z badania ENDEAVOR (<i>Dimopoulos 2017</i>, <i>Orlowski 2019</i>)</b></p> <table border="1" data-bbox="414 1041 1394 1411"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Badanie</th> <th>I</th> <th>Mediana follow-up (miesiące)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>Mediana (95% CI) (miesiące)</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">OS</td> <td rowspan="2">ENDEAVOR (<i>Dimopoulos 2017</i>)</td> <td>Kd</td> <td>37,5</td> <td>464</td> <td>189 (40,7)</td> <td>47,6 (42,5; NA)</td> <td rowspan="2">0,79 (0,65; 0,96)</td> <td rowspan="2">0,01</td> </tr> <tr> <td>Vd</td> <td>36,9</td> <td>465</td> <td>209 (44,9)</td> <td>40,0 (32,6; 42,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ENDEAVOR (<i>Orlowski 2019</i>)</td> <td>Kd</td> <td>44,3</td> <td>464</td> <td>bd</td> <td>47,8 (bd)</td> <td rowspan="2">0,76 (0,63; 0,92)</td> <td rowspan="2">0,0017</td> </tr> <tr> <td>Vd</td> <td>43,7</td> <td>465</td> <td>bd</td> <td>38,8 (bd)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki badania ENDEAVOR wskazują, iż w okresie obserwacji<sup>6</sup> wynoszącym około 37 miesięcy, schemat Kd przyczynia się do dłuższego czasu przeżycia całkowitego (OS), mediana OS wynosiła 47,6 miesięcy (95% CI: 42,5; NA) w porównaniu z 40,0 miesiącami (95% CI: 32,6; 42,3) dla Vd (p= 0,01); HR=0,79 (95% CI: 0,65; 0,96). Liczba zgonów w populacji pacjentów stosujących schemat Kd wynosiła 189, podczas gdy w grupie Vd zmarło 209 osób.</p> <p>W dłuższym okresie obserwacji (mediana czasu obserwacji równa 44,3 m-ca w grupie Kd i 43,7 m-ca w grupie Vd), również wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie Kd w porównaniu z grupą Vd (HR=0,76 [95%CI: 0,63; 0,92]).</p> <p>Mając powyższe na uwadze, wyniki pochodzące z publikacji <i>Dimopoulos 2017</i> oraz <i>Orlowski 2019</i> są do siebie bardzo zbliżone. Stosowanie schematu Kd wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. W obu przypadkach odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu Kd - ryzyko zgonu w grupie Kd zmniejszyło się o 21% (<i>Dimopoulos 2017</i>), a w dłuższym okresie obserwacji o 24% (<i>Orlowski 2019</i>) w porównaniu do tego ryzyka w grupie Vd. A zatem wynik z publikacji <i>Orlowski 2019</i> dla dłuższego horyzontu czasu uległ</p>	Punkt końcowy	Badanie	I	Mediana follow-up (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)	HR (95% CI)	p	OS	ENDEAVOR ( <i>Dimopoulos 2017</i> )	Kd	37,5	464	189 (40,7)	47,6 (42,5; NA)	0,79 (0,65; 0,96)	0,01	Vd	36,9	465	209 (44,9)	40,0 (32,6; 42,3)	ENDEAVOR ( <i>Orlowski 2019</i> )	Kd	44,3	464	bd	47,8 (bd)	0,76 (0,63; 0,92)	0,0017	Vd	43,7	465	bd	38,8 (bd)
Punkt końcowy	Badanie	I	Mediana follow-up (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)	HR (95% CI)	p																													
OS	ENDEAVOR ( <i>Dimopoulos 2017</i> )	Kd	37,5	464	189 (40,7)	47,6 (42,5; NA)	0,79 (0,65; 0,96)	0,01																													
		Vd	36,9	465	209 (44,9)	40,0 (32,6; 42,3)																															
	ENDEAVOR ( <i>Orlowski 2019</i> )	Kd	44,3	464	bd	47,8 (bd)	0,76 (0,63; 0,92)	0,0017																													
		Vd	43,7	465	bd	38,8 (bd)																															

<sup>6</sup> W całym dokumencie okres obserwacji jest rozumiany jako *follow-up*, czyli okres obserwacji po zakończeniu leczenia



	<p>poprawie, w związku z powyższym wykorzystanie w raporcie HTA wyniku o niższej wartości jest podejściem konserwatywnym.</p> <p>Ponadto, w publikacji <i>Orłowski 2019</i> przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa – autorzy wskazują, że profil bezpieczeństwa schematu Kd pozostaje zgodny z poprzednimi analizami (tj. danymi z publikacji <i>Dimopoulos 2017</i>).</p> <p>Podsumowując, wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji <i>Orłowski 2019</i> potwierdzają wysoką skuteczność zastosowanego schematu Kd w zakresie klinicznie istotnego punktu końcowego dotyczącego całkowitego przeżycia. W dłuższym okresie obserwacji nie zaobserwowano zmian w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do danych z głównej publikacji dla badania ENDEAVOR (<i>Dimopoulos 2017</i>), a tym samym kierunek obserwowanych istotności statystycznych pozostaje niezmienny.</p> <p>Należy zatem stwierdzić, że wnioskowanie na podstawie danych z publikacji <i>Orłowski 2019</i> są zbieżne z wnioskowaniem przedstawionym w raporcie Wnioskodawcy (AKL) na podstawie danych pochodzących z publikacji <i>Dimopoulos 2017</i>.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.2 str. 32 Rozdział 5.2.4 str. 50 Rozdział 6.2 str. 57 (ostatni akapit)</p>	<p><b><u>Komentarz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</u></b></p> <p><b>Wyniki analizy skuteczności - badanie ARROW:</b> „W związku z zapisami wnioskowanego programu lekowego [redacted] oraz mając na uwadze ostatnią aktualizację wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 („Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”) nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz schematu Kd opartego o dawkowanie z badania ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>W ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy – ARROW (Moreau, 2018). Celem badania była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu Kd, podawanego raz w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> lub dwa razy tygodniowo w dawce 27 mg/m<sup>2</sup>. W badaniu brali udział pacjenci dorośli z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy byli uprzednio leczeni dwoma lub trzema terapiami składającymi się z inhibitora proteasomu i środka immunomodulującego. Kryterium włączenia stanowiła oporność na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomib lub iksazomib) (...)”</p> <p><b>Analiza ekonomiczna: wariant dodatkowy – dawkowanie z badania ARROW:</b> „W ramach dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono dawkowanie karfilzomibu na podstawie badania ARROW (70,0 mg/m<sup>2</sup>, 3 podania/cykl). W analizie podstawowej dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Kyprolis – 56,0 mg/m<sup>2</sup> (6 podań/cykl). Przedstawienie dodatkowego wariantu, opartego na dawkowaniu z badania ARROW, wynika z zapisu wnioskowanego programu lekowego: [redacted] W zaleceniach PGSz z 2019 r. wspomniano o pracach nad alternatywnym dawkowaniem karfilzomibu: „Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”. Wobec tego nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz alternatywnego schematu dawkowania Kd opartego o badanie ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.”</p> <p><b>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – wariant dodatkowy:</b> „W wariantcie dodatkowym analizy wrażliwości oceniono wpływ przyjęcia dawkowania karfilzomibu na podstawie badanie ARROW. W analizie podstawowej wykorzystano schemat dawkowania przedstawiony w badaniu ENDEAVOR (56 mg/m<sup>2</sup> na 6 podań na cykl), natomiast w badaniu ARROW pacjenci stosowali schemat Kd między innymi w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> na 3 podania na cykl.</p> <p>W wariantcie dodatkowym testującym dawkowanie z badania ARROW dodatkowe koszty płatnika związane z refundacją produktu leczniczego Kyprolis w ramach programu lekowego, wyniosły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wariantcie z RSS w I roku [redacted] PLN; w II roku [redacted] PLN;</li> <li>• w wariantcie bez RSS w I roku [redacted] PLN; w II roku [redacted] PLN.”</li> </ul> <p><b><u>Uwaga do komentarza:</u></b></p>



	<p><u>Badanie ARROW zostało uwzględnione w raporcie Wnioskodawcy w ramach analiz dodatkowych, gdyż pokazuje ważny aspekt modyfikacji dawkowania, który ma uzasadnienie kliniczne, ekonomiczne i jest korzystny dla pacjenta.</u></p> <p>Jest to wysokiej wiarygodności badanie RCT III fazy, wielośrodkowe, przeprowadzone na dużej próbie (n=478), a populacja badana zawiera się w populacji wnioskowanej do objęcia refundacją w ramach programu lekowego.</p> <p><b>Analiza efektywności klinicznej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karfilzomib 70 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z deksametazonem przyjmowany raz w tygodniu nie wpływa negatywnie na profil bezpieczeństwa, a przy tym wydłuża czas przeżycia wolny od progresji.</li> <li>• [REDAKTOWANE] Dawka karfilzomibu równa 56 mg/m<sup>2</sup> stosowana dwa razy w tygodniu jest obecnie rekomendowana i stosowana w praktyce klinicznej, jednak powyższe wyniki wskazują na możliwość ograniczenia wizyt pacjentów w szpitalu do jednej tygodniowo, przy zachowaniu tych samych efektów zdrowotnych, a nawet lepszych biorąc pod uwagę przedstawione w AKL wyniki.</li> </ul> <p><b>Analiza ekonomiczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [REDAKTOWANE] Leczenie schematem Kd jest efektywne kosztowo. Dla porównania ze schematem Rd, terapia Kd jest dominująca, a dla porównania z Vd jest interwencją kosztowo-efektywną.</li> </ul> <p><b>Analiza wpływu na budżet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wprowadzenie refundacji Kyprolis przy uwzględnieniu dawkowania z badania ARROW oraz instrumentu dzielenia ryzyka spowoduje znaczące <u>zmniejszenie wydatków NFZ z:</u></li> </ul> <p>[REDAKTOWANE] PLN do [REDAKTOWANE] PLN w I roku refundacji (zmiana o [REDAKTOWANE]);  oraz  [REDAKTOWANE] PLN do [REDAKTOWANE] PLN w II roku refundacji (zmiana o [REDAKTOWANE]).</p> <p><b>Podsumowując, modyfikacja dawkowania uwzględniona w badaniu ARROW ma uzasadnienie kliniczne (zachowana skuteczność terapii), są korzystne dla pacjenta oraz płatnika publicznego (zmniejszenie wydatków NFZ, terapia kosztowo-efektywna).</b></p>
<p>Rozdział 5.3.2  akapit 2,  strona 52</p>	<p><b><u>Komentarz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</u></b></p> <p><i>„Ograniczeniem analizy jest brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości nie badano wpływu skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy: „Przyjmując horyzont czasowy z badania ENDEAVOR analiza ekonomiczna nie uwzględnia przebiegu życia bardzo dużych odsetków pacjentów, a co za tym idzie nie pozwala odzwierciedlić wszystkich kosztów oraz wyników zdrowotnych istotnych w przebiegu życia chorych. Uwzględnienie przebiegu choroby tylko u połowy pacjentów można uznać za istotne niedoszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych.” Warto zwrócić uwagę, że aktualnie dostępne dane kliniczne dla OS odnoszą się do mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 37 miesięcy. Przy skróceniu horyzontu czasowego do 4 lat, ICUR dla porównania Kd vs Rd wynosi [REDAKTOWANE], a dla porównania Kd vs Vd [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.”</i></p> <p><b><u>Uwaga do komentarza:</u></b></p> <p>W ramach uwag o niespełnieniu wymagań minimalnych wskazano, że nie badano wpływu skrócenia horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego ENDEAVOR. W odpowiedzi na powyższą uwagę o niespełnieniu wymagań minimalnych autorzy analizy ekonomicznej wskazali, że przyjęcie horyzontu czasowego z badania ENDEAVOR nie jest zgodne z Wymaganiami minimalnymi oraz Wytocznymi AOTMiT, gdyż nie pozwala na oszacowanie całkowitego wpływu na przeżycie i koszty z nim związane. A taki wpływ jest możliwy do oszacowania przy horyzoncie dożywotnym lub przynajmniej w horyzoncie bliskim dożywotnego (tj. gdy % pacjentów z PFS i OS są bardzo małe).</p> <p>W horyzoncie 4-letnim odpowiadającym horyzontowi obserwacji dla oceny OS (przeżycie całkowite) odsetek pacjentów, którzy przeżyli jest tak duży [REDAKTOWANE], że wyniki uzyskane dla horyzontu 4-letniego nie dostarczają racjonalnych informacji o wpływie technologii medycznych na przebieg życia chorych.</p>



	<p>Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. Analogiczną definicję horyzontu czasowego przytaczają Wytyczne AOTMiT. Przedstawienie wyników dla horyzontu 4-letniego nie jest zatem zgodne z Wymaganiami minimalnymi oraz Wytycznymi AOTMiT.</p> <p>Przedstawienie wyników dla horyzontu 4-letniego nie powinno mieć miejsca, ewentualnie – powinno być wyraźnie połączone z podaniem informacji o odsetku pacjentów, którzy przeżyli w tym horyzoncie i podaniem informacji, że horyzont 4-letni jest niezgodny z Wymaganiami minimalnymi ani z Wytycznymi AOTMiT.</p> <p>Przedstawienie wyników dla horyzontu 4-letniego bez podania informacji, że połowa pacjentów wciąż żyje, może mylnie wskazywać, że w przebiegu leczenia chorego koszt uzyskania dodatkowego wyniku zdrowotnego jest wysoki.</p> <p>Wyniki dla horyzontu 4-letniego przedstawiają skrajnie hipotetyczną sytuację (w zasadzie całkowicie niemożliwą do zaistnienia w praktyce), w której uwzględnia się progresję lub zgon u 50% pacjentów dokładnie w momencie upływu 4 roku, podczas gdy dane z badania wprost wskazują, że mediana OS to 47,6 m-ca bądź 47,8 m-ca (czyli 50% pacjentów przeżyło 47,6 m-ca lub 47,8 m-ca). Przyjęcie założenia, że poniesiono pełen koszt terapii a wszyscy pacjenci, którzy przeżyli 4 lata nagle, w jednym momencie (po upływie tych 4 lat) zmarli lub progresowali daje wysoce mylące wyniki zaniżające efektywność kosztową leku.</p> <p>Uwzględnienie horyzontu dożywnościowego, jako jedynego akceptowanego przez Wymaganiami minimalne i Wytyczne AOTMiT, prowadzi do niskiego kosztu uzyskania dodatkowego wyniku zdrowotnego.</p> <p>W odniesieniu do dostępnych aktualnie wyników badań klinicznych, należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu ENDEAVOR w okresie obserwacji wynoszącym około 37 miesięcy, schemat Kd istotnie statystycznie wydłużył czas przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z Vd (HR=0,79 [95% CI: 0,65; 0,96]). W dłuższym okresie obserwacji (mediana czasu obserwacji równa 44,3 m-ca w grupie Kd i 43,7 m-ca w grupie Vd), wykazano większe istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w grupie Kd w porównaniu z grupą Vd (HR=0,76 [95%CI: 0,63; 0,92]; <i>Orłowski 2019</i>). W ramach modelowania uwzględniono wyniki z przytoczonych na wstępie akapitu wyników badania ENDEAVOR z okresu obserwacji wynoszącego około 37 miesięcy. Należy zauważyć, że zmiana danych wejściowych do modelowania na dane z publikacji <i>Orłowski 2019</i> mogłaby polepszyć wyniki analizy ekonomicznej (tj. mogłaby prowadzić do mniejszego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość).</p> <p>Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że badanie ENDEAVOR jest de facto badaniem długookresowym porównując je do innych badań klinicznych w obszarze onkologii i hematologii.</p>
<p>Rozdział 6.2 Tabela 32, strona 58 wiersze 3. i 5.</p>	<p><b><u>Komentarz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</u></b></p> <p><b>Wiersz 3. tabeli:</b></p> <p><i>„Według wnioskodawcy: „Przyjęty w niniejszej analizie dwuletni horyzont analizy pozwala na uwzględnienie czasu niezbędnego do ustalenia równowagi rynkowej (tj. do osiągnięcia stabilnego wzrostu liczby pacjentów w programie w kolejnych latach), uwzględniającej skumulowaną liczbę leczonych pacjentów”. Patrząc na stosowanie schematu Rd w ramach aktualnego programu lekowego B.54, to okres prawie pięciu lat był niewystarczający do ustalenia równowagi rynkowej (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów), z kolei stabilny wzrost liczby pacjentów obserwowany w programie B.54 dla schematu Rd i tak nie został zaimplementowany do modelu wnioskodawcy.”</i></p> <p><b>Wiersz 5. tabeli:</b></p> <p><i>„Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Wnioskodawca zakłada, że schemat Kd przejmie przede wszystkim udziały schematu Rd, co dodatkowo zostało potwierdzone w opinii eksperta klinicznego (prof. Marek Hus). Dużą wątpliwość budzi czy w dłuższym horyzoncie czasowym przejęcie rynku dla schematu Kd na poziomie dwudziestu kilku procent zostanie utrzymane. Można się spodziewać stałego wzrostu liczby pacjentów jak i wzrostu udziałów schematu Kd w kolejnych latach refundacji, tak jak miało to miejsce w przypadku schematu Rd. Porównując populację kwalifikującą się do stosowania schematu Rd z populacją kwalifikującą się do stosowania schematu Kd, można stwierdzić że docelowa populacja dla schematu Kd jest co najmniej zbliżona jeśli nie szersza.</i></p>



	<p><i>W związku z powyższym populacja docelowa dla schematu Kd wydaje się niedoszacowana.”</i></p> <p><b><u>Uwaga do komentarzy</u></b></p> <p>W analizie wpływu na budżet uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego przyjmując, że horyzont dwuletni będzie wystarczający do ustalenia pozycji rynkowej wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Schemat RD opiera się na lekach podawanych doustnie, co stwarza duże pole do ekspansji w obszarze populacji i w obszarze praktyki klinicznej leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.</p> <p>W przypadku wnioskowanej technologii medycznej (karfilzomib podawany w formie infuzji) nie należy oczekiwać gwałtownego, dużego oraz rozłożonego na długi okres czasu przejmowania udziałów w liczbie leczonych pacjentów. Schemat RD, jako schemat podawany doustnie, może być schematem preferowanym właśnie przez wzgląd na drogę podania, która może stanowić ułatwienie w dostępie do terapii. Należy zaznaczyć, że leki podawane doustnie nie wymagają hospitalizacji lub częstych wizyt ambulatoryjnych związanych z wielokrotnymi iniekcjami, mogą zatem stanowić wygodne i optymalne rozwiązanie w terapii. Wobec powyższego można wnioskować, że udział schematu Kd w rynku może być znacząco mniejszy od udziałów schematu Rd, a tempo przejmowania udziałów przez KD może być zupełnie inne niż tempo charakterystyczne dla Rd.</p> <p>W badaniu ankietowym poproszono polskich ekspertów specjalizujących się w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, aby oszacowali przyszłe potencjalne udziały schematu Kd. Zdecydowanie należy podkreślić fakt, że eksperci kliniczni specjalizujący się w terapii leczenia chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, w celu szacowania przyszłych udziałów kierowali się przesłankami racjonalnymi opartymi na swojej wieloletniej praktyce klinicznej. Prognoza przyszłego kształtu polskiej praktyki klinicznej została zatem przeprowadzona w możliwie najwiarygodniejszy sposób.</p> <p>Dodatkowo warto zaznaczyć, że stale wzrastająca w poprzednich latach liczba pacjentów leczonych schematem Rd wynikała także z faktu, że był to de facto jedyny nowoczesny lek dostępny dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.</p> <p>Wobec powyższego nie ma podstaw, aby przyjąć, że prognozowana liczebność populacji stosującej schemat KD jest niedoszacowana.</p> <p>W odniesieniu do komentarza o uzasadnieniu długości horyzontu czasowego, w analizie wpływu na budżet przyjęto horyzont 2-letni jako wystarczający do ustalenia pozycji rynkowej schematu Kd. Jednocześnie zdecydowano o przedstawieniu docelowych udziałów już od pierwszego roku horyzontu, co przy braku możliwości racjonalnego wyznaczenia tempa wzrostu udziałów schematu Kd w horyzoncie 2 lat, wydaje się być założeniem uzasadnionym prowadzącym do wyników konserwatywnych (najprawdopodobniej nieznacznie zawyżających wyniki analizy wpływu na budżet). Dodatkowo należy podkreślić, że decyzje refundacyjne podejmowane są na 2 lata, zatem jest to kolejna z przesłanek uzasadniająca przyjęcie takiego horyzontu.</p>
<p>Rozdział 6.2 Tabela 32, strona 59 wiersze 2.</p>	<p><b><u>Komentarz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</u></b></p> <p><b>Odnoszący się do braku spójności założeń dotyczących aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku z danymi udostępnionymi przez NFZ.</b></p> <p><b><u>Uwaga do komentarzy</u></b></p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>W analizie wpływu na budżet, w rozdziale 1.9 przedstawiono zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej leczonej lenalidomidem uwzględnionej w analizie z prognozą liczby pacjentów leczonych lenalidomidem w oparciu o dane NFZ. Dla roku 2019 uzyskano wartości bardzo zbliżone (około 1800 pacjentów). W analizie wpływu na budżet przyjęto, że liczba pacjentów leczonych lenalidomidem ulegnie stabilizacji. Według danych NFZ przebieg danych historycznych wizualnie wskazuje na wzrost liczby zachorowań w kolejnych latach. W związku z powyższym przyjęto trend liniowy. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż trend ten nie uwzględnia zmian zachodzących w czasie tj. np. nowych technologii medycznych wchodzących na rynek oraz zakłada stały wzrost liczby pacjentów stosujących lenalidomid (przyjmując, że udział lenalidomidu będzie ciągle rósł i nie ulegnie stabilizacji). W związku z powyższym, prognozy w oparciu o trend dla długiego horyzontu czasu wartości najprawdopodobniej przedstawiają stan zawyżony.</p> <p>Wobec powyższego należy uznać, że w zakresie liczby pacjentów założenia poczynione w analizie wpływu na budżet nie odbiegają znacząco od danych NFZ.</p>



### Koszty terapii

W analizie wpływu na budżet koszty lenalidomidu, bortezomibu oraz karfilzomibu (a także wszystkie inne koszty) oszacowano z wykorzystaniem modelowania. Modelowanie przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej oraz uwzględnionych w analizie ekonomicznej. Uwzględniając identyczne wyniki w analizie klinicznej, analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet, starano się zachować spójność pomiędzy analizami.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie wpływu na budżet uwzględniono tylko pacjentów nowych kwalifikujących się do terapii Kd (lub Rd). Nie uwzględniono zatem pacjentów którzy rozpoczęli terapię Rd w latach poprzedzających pierwszy rok horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet. Wobec powyższego znaczący wzrost kosztów pomiędzy pierwszym i drugim rokiem horyzontu czasowego jest uzasadniony, gdyż uwzględnia skumulowaną liczbę pacjentów (koszty szacowane dla drugiego roku horyzontu uwzględniają koszty terapii pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w roku poprzednim).

W zakresie wskazanej w analizie weryfikacyjnej różnicy pomiędzy całkowitymi kosztami refundacji lenalidomidu pomiędzy danymi NFZ a oszacowaniami w analizie wpływu na budżet, należy zaznaczyć, że długość terapii w modelowaniu przyjęto w oparciu o wyniki badań klinicznych, podczas gdy dane NFZ odpowiadają przebiegowi terapii w ramach programu lekowego (lenalidomid) oraz chemioterapii (bortezomib). Kryteria zakończenia udziału w programie oraz kryteria wyłączenia mogą przekładać się na różnicę w długości terapii w porównaniu z badaniami klinicznymi.

W ramach polskiego programu lekowego długość terapii lenalidomidem wynosi 6 miesięcy (mediana; w oparciu o publikację: D Dytfeld, D Coriu, L Fink, M Hemetsberger, K Bjorklof, KS Toka, F Gatta, D Niepel. Real-World Management And Outcomes Of Patients With Multiple Myeloma In Romania And Poland. October–November, 2017/Volume 20, Issue 9, Pages A459–A460; [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30680-0/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30680-0/fulltext)). W ramach modelowania opartego na wynikach badań klinicznych mediana długości terapii lenalidomidem wyniosła 14,7 miesiąca. Modyfikując w modelowaniu czas terapii lenalidomidem (tak aby osiągnąć średni czas terapii na poziomie 6 miesięcy; współczynnik korygujący = 0,408, użyty do przemnożenia czasu na terapii) oraz proporcjonalnie modyfikując czas terapii karfilzomibem (modyfikacja o współczynnik korygujący wyznaczony dla lenalidomidu) koszty inkrementalne w analizie wpływu na budżet oszacowano na poziomie [REDACTED]

[REDACTED], przy czym koszty refundacji lenalidomidu w 2. roku oszacowano na 146 mln PLN. Należy zauważyć, że koszty inkrementalne oszacowane w analizie wpływu na budżet były wyższe i wyniosły [REDACTED]

Według danych NFZ koszt refundacji lenalidomidu w 2018 roku wyniósł 163 737 444 PLN; w analizie wpływu na budżet oszacowano koszt nieznacznie mniejszy, co może wynikać z faktu, że dane NFZ uwzględniają pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednich latach, podczas gdy w analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie pacjentów rozpoczynających terapię w roku poprzedzającym. Przedstawione powyżej oszacowania wydają się być jedynymi możliwymi do przeprowadzenia w oparciu o założenia inne niż wyjściowe w analizie wpływu na budżet. Kluczowym założeniem prowadzącym do powyższych obliczeń jest założenie, że długość terapii karfilzomibem ulegnie skróceniu proporcjonalnie do skrócenia, jakie przyjęto dla lenalidomidu (dotyczy skrócenia długości terapii: długość terapii w programie lekowym vs długość terapii w badaniach klinicznych). Jest to założenie wysoce niepewne (skracające długość terapii z 15,6 wyznaczonego w oparciu o badania kliniczne do długości 6,4 miesiąca wyznaczonego w oparciu o współczynnik korygujący wyznaczony dla długości terapii lenalidomidem).

Wobec powyższego wyniki w analizie wpływu na budżet należy traktować jako wyniki konserwatywne, gdyż wyniki przedstawiają zawyżony koszt inkrementalny.

Dodatkowo, warto zwrócić uwagę, że długość leczenia lenalidomidem, wynikająca z danych NFZ, może być zaniżona, gdyż chorzy włączani są w różnym momencie w ciągu roku do terapii i dla tych włączonych pod koniec roku długość terapii w danym roku nie odpowiada pełnej terapii, która jest kontynuowana w kolejnym roku.

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



### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>7</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

<sup>7</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.)



--	--

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