

Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0)

Aneks do analiz HTA



Warszawa
marzec 2020

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Aneks do analiz HTA. Warszawa, marzec 2020.

Spis treści

1	W ramach wszystkich analiz.....	5
1.1	Uwaga nr 1.....	5
2	W ramach analizy klinicznej.....	6
2.1	Uwaga nr 1.....	6
2.2	Uwaga nr 2.....	6
3	W ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet	8
3.1	Uwaga nr 1.....	8
4	W ramach analizy ekonomicznej	9
4.1	Uwaga nr 1.....	9
4.2	Uwaga nr 2.....	9
4.3	Uwaga nr 3.....	14
4.4	Uwaga nr 4.....	15
5	W ramach analizy wpływu na budżet.....	17
5.1	Uwaga nr 1.....	17
5.2	Uwaga nr 2.....	18
5.3	Uwaga nr 3.....	18
5.4	Uwaga nr 4.....	19
6	W ramach wskazania źródeł danych	20
6.1	Uwaga nr 1.....	20
7	Uwaga dodatkowa nr 1	21
8	Uwaga dodatkowa nr 2	22
	Spis tabel.....	23
	Spis ilustracji.....	24
	Piśmiennictwo	25

1 W ramach wszystkich analiz

1.1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zgodnie z informacjami zawartymi we wniosku cena zbytu netto produktu leczniczego Revlimid, kapsułki twarde 2,5 mg wynosi [REDACTED]. Cena zbytu netto w przedłożonych analizach wynosi [REDACTED] i jest niezgodna z wnioskowaną. Powyższa uwaga dotyczy analizy problemu decyzyjnego str. 75, analizy ekonomicznej str. 17 oraz analizy wpływu na budżet str. 15.

Zaktualizowano wszystkie analizy i sprostowano rozbieżności dotyczące ceny.

2 W ramach analizy klinicznej

2.1 Uwaga nr 1

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3. pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W rozdziale 4.1.5. AKL wnioskodawcy podano, że do badania wtórnego Liu 2017 włączono m.in. badanie Mateos 2010 odnoszące się do porównania VMP vs VTD, tymczasem pod tym akronimem w AKL widnieje jedna z publikacji z badania VISTA porównującego MP vs VMP. W publikacji Liu 2017 wymieniono badanie o podobnym akronimie Mateos 2010/Mateos 2014 (niespójność nazewnictwa w publikacji Liu 2017) porównujące VMP vs VTD. Uprzejmie proszę o weryfikację tej kwestii oraz jeśli to zasadne włączenie badania GEM05 (opublikowanego m.in.: w Mateos 2014) do AKL lub opisanie powodu jej wykluczenia.

Badanie Mateos 2010/Mateos 2014 (Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014;124(12):1887–1893.) uwzględnione w publikacji Liu 2017 dotyczy porównania VMP vs VTP. Z tego względu nie zostało włączone do niniejszej analizy.

2.2 Uwaga nr 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie bezpieczeństwa pominięto wyniki jednego parametru pochodzącego z publikacji Benboubker 2014 – astenii. Z kolei w analizie bezpieczeństwa zawarto wyniki, których analitycy Agencji nie odnaleźli w żadnej z publikacji (gorączka neutropeniczna stopnia 3-4 w tabeli 75, zakrzepica żył głębokich stopnia 3-4 w tabeli 76, biegunka stopnia 3-4 w tabeli 78). Uprzejmie proszę o weryfikację analizy pod kątem zgodności przedstawionych wyników z publikacjami i dokładne wskazanie źródeł dla poszczególnych wyników.

Wyniki dla astenii przedstawiono jako „osłabienie” w ramach niehematologicznych zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono szczegółowe miejsca odnalezienia danych dotyczących bezpieczeństwa:

1. Biegunka – na podstawie danych pod tabelą 3. Grade 3 or 4 Adverse Events w publikacji Benboubker 2014:

Diarrhea occurred in 21 patients (4%) in the continuous lenalidomide–dexamethasone group, in 18 (3%) in the group that received 18 cycles of lenalidomide–dexamethasone, and in 8 (1%) in the MPT group.

2. Gorączka neutropeniczna - w tekście, str. 210 publikacja Benboubker 2014, liczby chorych obliczone na podstawie odsetków, przyjęto, że zdanie dotyczy zdarzeń stopnia 3-4:

Febrile neutropenia was uncommon, occurring in 1% of patients treated with continuous lenalidomide–dexamethasone, in 3% of those treated with 18 cycles of lenalidomide–dexamethasone, and in 3% of those treated with MPT.

3. Zakrzepica żył głębokich - na podstawie suplementu do Benboubker 2014, tabela S15.

3 W ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet

3.1 Uwaga nr 1

Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 i ust. 6 oraz w § 6 ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) (§ 5 ust. 5 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, wyniki

[Redacted content]

4 W ramach analizy ekonomicznej

4.1 Uwaga nr 1

Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania interwencji wnioskowanej oraz dwóch z trzech refundowanych komparatorów tj. MPT i VTD.*

Analizę ekonomiczną uzupełniono o zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania interwencji wnioskowanej oraz schematów MPT i VTD.

4.2 Uwaga nr 2

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *Sposób prezentacji danych w analizie ekonomicznej nie umożliwia weryfikacji założeń przyjętych na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów. Uprzejmie proszę o przekazanie wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów oraz wskazanie wartości uzyskanych z ankiet, które zostały wykorzystane w ramach analizy.*

Wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów dołączono do raportu. Wartości uzyskane z ankiet zostały wskazane w pliku excel z wyliczeniami kosztów.

Dodatkowo z uwagi na znaczne różnice między oszacowaniami modelu dla parametrów OS i PFS na terapii Rd a wynikami badania FIRST (co można zaobserwować analizując wartości median), dostępność wyników z dłuższego okresu obserwacji badania FIRST niż uwzględnione w modelu oraz dostępność wyników porównania pośredniego Rd vs VMP przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej proszę o przeprowadzenie oszacowań z uwzględnieniem wyników własnych analiz dla najdłuższych okresów obserwacji zamiast wyników zaimplementowanych w pierwotnym modelu.

Założenia przyjęte w modelu w analizie podstawowej pozwalają prognozować wyniki w pełni zgodne z wynikami z badania Facon 2018, tj. z wynikami z najdłuższego okresu obserwacji badania FIRST.

Dane po 4 latach były już dostępne w pierwszej publikacji z badania FIRST (Benboubker 2014). Tym samym już na podstawie danych z tej publikacji, była możliwa wiarygodna ekstrapolacja wyników na kolejne lata.

Wyniki z publikacji Facon 2018 potwierdziły długofalową skuteczność leczenia (OS i PFS) oraz potwierdziły, że przyjęte wcześniej rozkłady były bardzo dobrze dopasowane i dają możliwość odwzorowania stanu faktycznego w horyzoncie 6 lat - zarówno dla OS jak i PFS (patrz poniższa tabela). Obserwowane różnice są pomijalnie małe, a dodatkowo w horyzoncie 5 i 6 lat są obciążone błędem odczytu z wykresu.

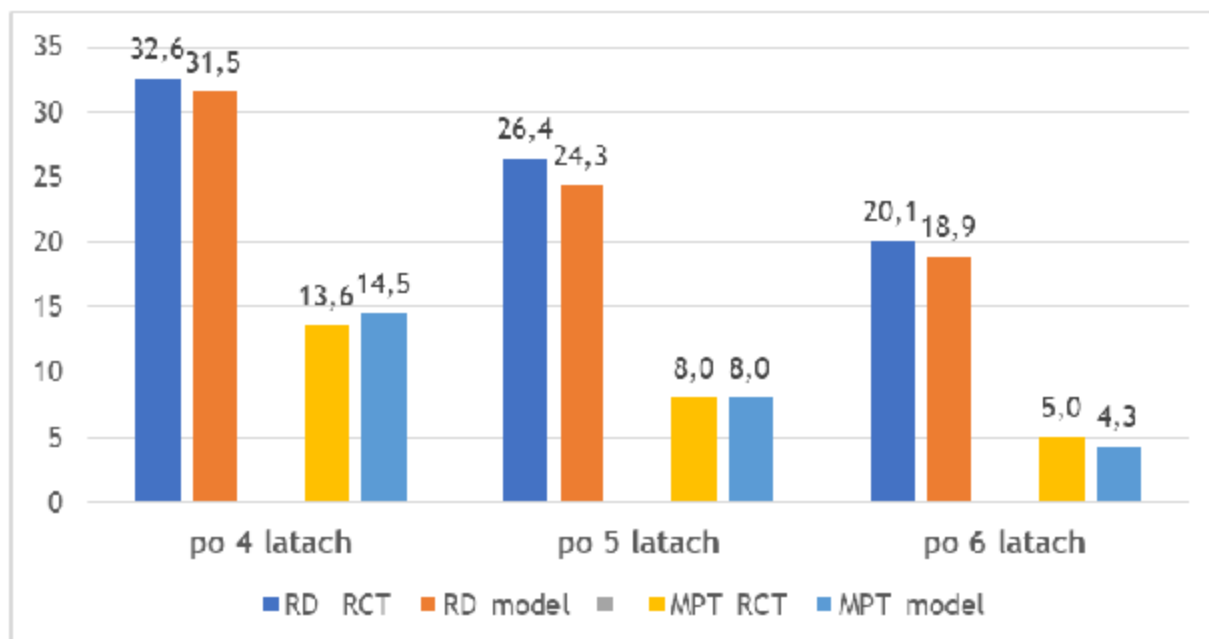
Stąd modelowanie na danych Facon 2018 nie będzie miało wpływu na wyniki i wnioski. Dodatkowo, ze względu na brak dostępu do danych indywidualnych pacjentów, tworzenie modelu na podstawie danych odczytanych z opublikowanych krzywych Kaplan-Meier'a (publikacja Facon 2018), wydaje się być mniej wiarygodne niż ekstrapolacja w oparciu o dane indywidualne chorych z publikacji Benboubker 2014.

Tab. 1. Zestawienie wyników badania FIRST i modelu.

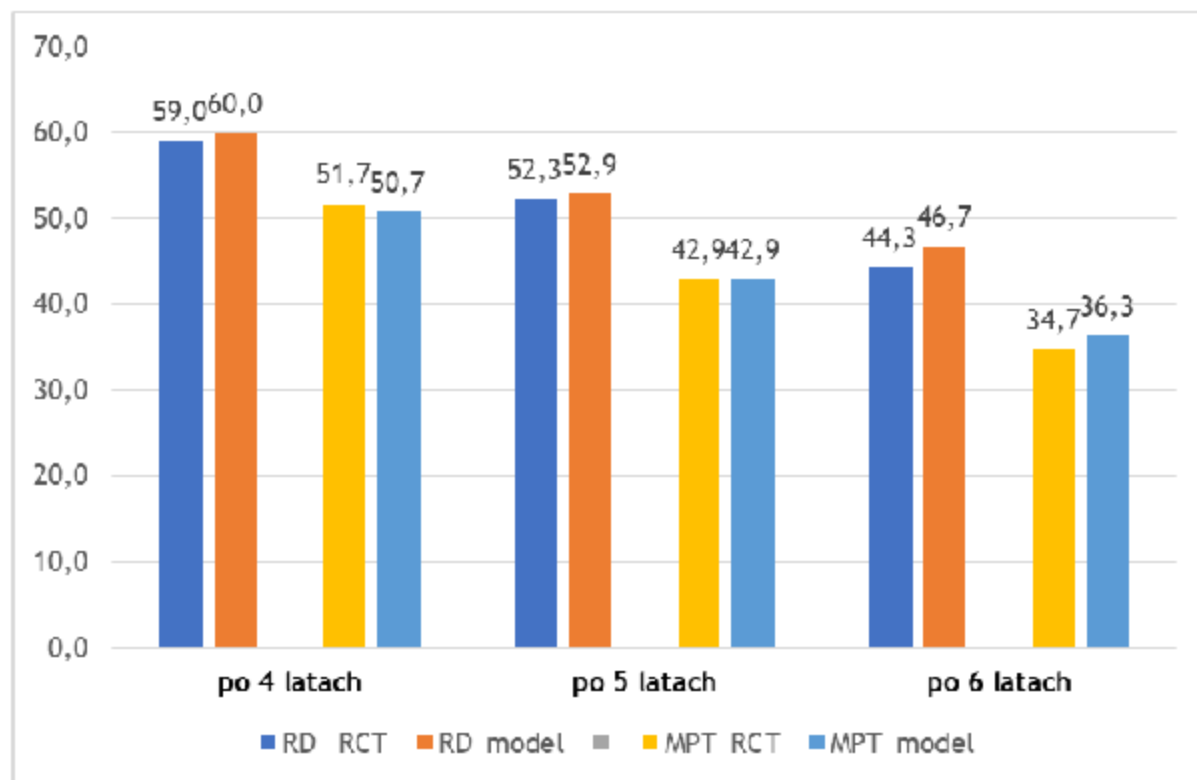
		RCT (Facon 2018), %	Model,%	Różnica, p.p.
Przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek chorych				
po 4 latach	RD	32,6	31,5	-1,1 (niższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)
	MPT	13,6	14,5	0,9 (wyższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)
po 5 latach (dane dla RCT odczytane z wykresu)	RD	26,4	24,3	-2,1 (niższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)
	MPT	8,0	8,0	0,0 (idealne dopasowanie)
po 6 latach (dane dla RCT odczytane z wykresu)	RD	20,1	18,9	-1,2 (niższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)
	MPT	4,9	4,3	-0,6 (niższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)
Przeżycie całkowite				
po 4 latach	RD	59,0	60,0	1,0 (wyższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)
	MPT	51,7	50,7	1,0 (niższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)
po 5 latach (dane dla RCT odczytane z wykresu)	RD	52,3	52,9	0,6 (wyższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)
	MPT	42,9	42,9	0,0 (idealne dopasowanie)
po 6 latach	RD	44,3	46,7	2,4 (wyższy odsetek chorych niż

	RCT (Facon 2018), %	Model, %	Różnica, p.p.
(dane dla RCT odczytane z wykresu)			obserwowany w RCT)
MPT	34,7	36,3	1,6 (wyższy odsetek chorych niż obserwowany w RCT)

Ryc. 1. Zestawienie wyników badania FIRST i modelu, przeżycie wolne od progresji choroby, %.



Ryc. 2. Zestawienie wyników w badaniu FIRST i modelu, przeżycie całkowite, %.



Ponadto niejasne jest uwzględnienie w modelu wyłącznie dawek lenalidomidu 25 mg, 15 mg i 10 mg, biorąc pod uwagę iż wnioskowane jest objęcie refundacją również dawek 5 mg i 2,5 mg. Proszę o przeprowadzenie kalkulacji, które szacowałyby wpływ objęcia refundacją również dawki 5 mg i 2,5 mg.

Dodatkowo zgodnie z ChPL Revlimid u pacjentów powyżej 75 r.ż. dawka początkowa powinna wynosić 20 mg/dobę, co nie zostało uwzględnione w modelu. Zgodnie z badaniem FIRST odsetek pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim powyżej 75 r.ż. którzy mogliby skorzystać z leczenia lenalidomidem może wynosić ok. 35%, tymczasem w modelu uwzględniono, iż początkowa dawka wynosi 10 mg u 23% pacjentów i 15 mg u 8% pacjentów. Proszę o przeprowadzenie kalkulacji uwzględniających stosowanie dawki 20 mg przez część pacjentów. Proszę również zaznaczyć, iż wskazanie w analizie ekonomicznej, że w przypadku gdy pacjent będzie wymagał stosowania dawki 20 mg będzie przyjmował kapsułkę zawierającą 15 mg lenalidomidu oraz dodatkowo kapsułkę zawierającą 5 mg leku, przy czym

Sprostowano rozbieżności dotyczące

W modelu nie uwzględniono dawek 2,5 mg, 5 mg oraz 20 mg lenalidomidu z uwagi na brak stosowania tych dawek w badaniu klinicznym FIRST, mimo iż zgodnie z protokołem

badania dostosowanie dawki lenalidomidu było możliwe i uwzględniało wszystkie spośród dostępnych dawek (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg i 25 mg). Rozkład dawek w badaniu klinicznym był następujący: 69% dawka 25 mg, 8% dawka 15 mg oraz 23% dawka 10 mg. W analizie przyjęto rozkład dawek lenalidomidu zgodnie z badaniem FIRST, co wydaje się uzasadnione z uwagi na przyjęcie wyników skuteczności i bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem takiego rozkładu dawek. Co więcej, przyjęcie większego udziału mniejszych dawek lenalidomidu skutkowałoby

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Nieuzasadnione jest ponadto uwzględnienie w ramach analizy parametru względnej intensywności dawki wybiórczo, tj. wyłącznie dla dwóch schematów leczenia (w tym terapii wnioskowanej). W przypadku braku wiarygodnych danych o wartości parametru RDI dla pozostałych schematów leczenia proszę nie uwzględniać tego parametru w ramach analizy podstawowej, a uwzględnić go jedynie w analizie wrażliwości [gdzie należało by jednakowoż uwzględnić go dla wszystkich analizowanych technologii, z podaniem ograniczeń przyjętych założeń]. Z uwagi na powyższe proszę również o nieuwzględnianie tego parametru w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.

W analizie zastosowano względną intensywność dawki lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, która wprost odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne. Średnie względne intensywności zastosowano także m.in. w przypadku schematów VMP, MPT i VTD. Średnie względne intensywności dawki (ang. *relative dose intensities*, RDI) otrzymano z CSR z badań MM-020 i MM-003, MM-009/MM-010 oraz 1 badania dla talidomidu.¹ W przypadku braku danych dotyczących RDI, zakładano 100%. Dla schematu VMP założono intensywność dawki w przypadku melfalanu i prednizonu jak w schemacie MPT, natomiast w przypadku talidomidu - konserwatywnie jako najniższa

spośród analizowanych substancji czynnych w I linii. Dla schematu VTD założono intensywność dawki dla poszczególnych substancji czynnych jak w pozostałych analizowanych schematach w I linii.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto intensywność dawki dla wszystkich leków na poziomie 100%.

Tab. 3. Średnie względne intensywności dawki przyjęte w analizie dla terapii stosowanych w I linii – analiza podstawowa.

Schemat, substancja czynna	RDI
Rd	
lenalidomid	87,0%
deksametazon	84,2%
MPT	
talidomid	72,0%
melfalan	87,2%
prednizon	99,7%
VMP	
bortezomib	72,0%
melfalan	87,2%
prednizon	99,7%
VTD	
bortezomib	72,0%
talidomid	72,0%
deksametazon	84,2%

4.3 Uwaga nr 3

Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Na podstawie danych przedstawionych w analizie ekonomicznej nie ma możliwości weryfikacji sposobu szacowania kosztów stosowania 1 mg leków, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia stosownego w ramach I oraz II i kolejnych

linii, kosztów leczenia działań niepożądanych, a także kosztów profilaktyki przeciwzakrzepowej i przeciw wirusowi Herpes. Uprzejmie proszę o przygotowanie dokumentu w postaci skoroszytu excel umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji prowadzących do otrzymania przyjętych wartości kosztów.

Plik excel ze szczegółowymi obliczeniami kosztów został dołączony do raportu.

4.4 Uwaga nr 4

Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt 1 oraz nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 2 i 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono deterministycznej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Rd z MPT i VTD. Ponadto przyjęto arbitralnie zakresy zmienności kilku parametrów, w tym kosztów na podstawie opinii ekspertów (zdarzenia niepożądane, monitorowanie, profilaktyka). Należy przeprowadzić analizę wrażliwości również dla porównania Rd z MPT i VTD oraz przyjąć inne zakresy zmienności opierając je na dostępnych danych bądź uzasadnić zakresy zmienności przyjęte arbitralnie.

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji wybrano schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon; komparator główny) oraz VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid; komparatory dodatkowe). Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Za **główny komparator** dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji uznano najczęściej stosowany (████) w praktyce klinicznej w Polsce **schemat leczenia oparty na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP)**. Za komparatory dodatkowe uznano schematy oparte na bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie (VTD) oraz melfalanie, prednizonie i talidomidzie (MPT).

Z uwagi na fakt, iż schematy VTD i MPT stanowią komparatory dodatkowe dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, w analizie ekonomicznej uwzględniono je jedynie w analizie wrażliwości i w związku z tym nie przedstawiono analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Rd z MPT i VTD.

W analizie przyjęto arbitralne zakresy zmienności m.in. w przypadku kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów (+/-20%). Należy zaznaczyć jednak, że przypisanie kosztów na podstawie opinii ekspertów daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i stanowi jedyne wiarygodne źródło danych dotyczących zużycia zasobów w analizowanym wskazaniu w Polsce. Z uwagi na brak zidentyfikowanych

innych danych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny kosztów uwzględnionych w modelu przyjęto, że zakres zmienności na poziomie +/-20% będzie wystarczający do pokrycia zakresu niepewności analizowanych parametrów. Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu zarówno na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 7A i 7B, zmiana wyników o ok. +/-1%), jak i na wnioskowanie.

Ponadto odnaleziono liczne nieścisłości między analizą ekonomiczną (wersja word) a modelem, w tym m.in.:

- *wynik ICUR dla porównania wnioskowanej technologii z MPT wskazany w analizie na str. 7 i 97 wynosi [REDACTED], podczas gdy w tabelach i w modelu widnieje wartość [REDACTED];*
- *odsetek osób, którzy po terapii Rd w I linii oraz VMP w II linii nie będą otrzymywali aktywnego leczenia w III linii wynosi [REDACTED] na rycinie 10 a [REDACTED] w modelu,*
- *użyteczność stanu progresji w tabeli 31 wynosi 0,802 podczas gdy w modelu użyteczności nie osiągają takich wartości,*
- *średnia względna intensywność dawki (RDI) dla terapii innych niż Rd wynosi 100% w tabeli 25 podczas gdy w modelu RDI uwzględniona jest również dla schematu MPT.*

Z uwagi na powyższe proszę o sprawdzenie spójności dokumentu word oraz wartości użytych w modelu.

Ponadto z uwagi na fakt, że wyniki oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej zostały wykorzystane w ramach analizy wpływu na budżet, niezgodności analizy ekonomicznej mają zastosowanie również do analizy wpływu na budżet.

Niezgodności zostały sprawdzone i poprawione w zaktualizowanych wersjach analiz.

5 W ramach analizy wpływu na budżet

5.1 Uwaga nr 1

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Ze względu na powyższe niespełnione są również pozostałe zapisy § 6 ust. 1 Rozporządzenia dotyczące oszacowań wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Wyjaśnienie: Celem oszacowania populacji docelowej korzystano z danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 1999-2016. Obecnie na stronach KRN dostępne są dane za rok 2017. W związku z powyższym proszę o uwzględnienie najnowszych danych w oszacowaniach populacji docelowej. Jednocześnie proszę o skorygowanie względem tych danych prognozowanej liczby chorych w kolejnych latach.

Ponadto w modelu analizy wpływu na budżet w zakładce „dane od ekspertów” w wierszu „Liczba nowych przypadków szpiczaka mnogiego (KRN)” zaimplementowano liczbę [REDACTED] pacjentów, co nie jest zgodne z danymi KRN. Ponadto zgodnie z AWB założono konserwatywnie 1600 [REDACTED] kwalifikujących się do leczenia, przy czym w modelu liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia została przyjęta na poziomie [REDACTED] osób jedynie dla opinii ekspertów, którzy wskazali, iż odsetek chorych niekwalifikujących się do aktywnego leczenia wynosi [REDACTED]. Proszę o przyjęcie powyższego założenia dla wszystkich ekspertów, niezależnie od wskazanej w opinii wielkości odsetka nowozdiagnozowanych pacjentów niekwalifikujących się do terapii. Na uwagę zasługuje również fakt, iż w zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczących rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019 zawarto, że analiza danych NFZ z 2016 roku wskazuje na ponad 2000 noworozpoznanych chorych na szpiczaka, wśród których u 1600 rozpoczęto leczenie, co potwierdza słuszność przyjęcia liczebności populacji chorych kwalifikujących się do aktywnego leczenia na poziomie nie niższym niż 1600 pacjentów rocznie.

W oparciu o dane uzyskane od 9 ekspertów klinicznych liczba dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (C90) kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej) wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2 Uwaga nr 2

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *Wartość oszacowań aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wskazana w analizie wpływu na budżet (dokument word) jest niezgodna z wartością przedstawioną w modelu. Proszę o przedstawienie spójnych wartości. Ponadto z uwagi na czas procedowania złożonego wniosku tj. rok 2020, proszę o przeprowadzenie oszacowań dla bieżącego roku.*

Oszacowania dla roku 2020 przedstawiono w ramach aktualizacji raportu.

5.3 Uwaga nr 3

Analiza wpływu na budżet nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono tabelaryczne zestawienie opisu założeń, na podstawie których dokonano oszacowań wariantów analizy wrażliwości. Brak jest tabelarycznego zestawienia wartości przyjętych założeń, które były testowane w ramach analizy wrażliwości. Proszę mieć na uwadze, że analiza wpływu na budżet jest analizą opartą na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej, dlatego powyższa uwaga dotyczy również analizy ekonomicznej.*

Ponadto w analizie wrażliwości AWB należy zaprezentować wariant z przyjęciem takich wartości z zakresów zmienności danych wejściowych, aby oszacować odpowiednio minimalną oraz maksymalną inkrementalną zmianę wydatków. Powyższe warianty powinny uwzględniać jednocześnie skrajne oszacowania wielkości populacji jak i skrajne wartości pozostałych parametrów, które wpłyną na wygenerowanie najmniejszych lub największych wydatków inkrementalnych.

Tabelaryczne zestawienie wartości przyjętych założeń, które były testowane w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3.6.4 Analizy wpływu na budżet.

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (skrajne oszacowania wielkości populacji). Pozostałe parametry testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

5.4 Uwaga nr 4

Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono oszacowania przy założeniu, że produkt leczniczy Revlimid zostanie objęty refundacją od stycznia 2020 r. Jednakże biorąc pod uwagę czas trwania procesów refundacyjnych dla produktów leczniczych oraz datę złożenia wniosku należałoby założyć, iż lek Revlimid, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostanie objęty finansowaniem nie wcześniej niż po roku od złożenia wniosku. Proszę o przeprowadzenie oszacowań przy uwzględnieniu horyzontu czasowego obejmującego okres od stycznia 2021 r.*

Przeprowadzono aktualizację analizy, która uwzględnia horyzont czasowy obejmujący okres od stycznia 2021 r.

6 W ramach wskazania źródeł danych

6.1 Uwaga nr 1

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 7. ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Jak wskazano w piśmie powyżej nie zostały przedstawione wyniki przeprowadzonych ankiet wśród ekspertów. Ponadto nie udostępniono innych źródeł założeń przyjętych w analizie ekonomicznej m.in.: dla przyjętej skuteczności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatorów. Proszę o przekazanie opisu założeń oraz wyników wykorzystanej na potrzeby tworzenia modelu metaanalizy sieciowej, raportu z badania klinicznego oraz źródeł zdefiniowanych w modelu jako Data on file.

Dodatkowo, zarówno w analizie ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet pojawiają się nieścisłości w zakresie ilości ankietowanych ekspertów. W modelu analizy wpływu na budżet zestawiono odpowiedzi 9 ekspertów, natomiast w AWB na str. 49 jak również w analizie ekonomicznej str. 6 podano, iż przeprowadzono ankietę w grupie 7 ekspertów. Proszę o wyjaśnienie powyższych rozbieżności. Jednocześnie z uwagi na fakt, iż większość założeń opiera się na opiniach ankietowanych ekspertów, proszę o udostępnienie wypełnionych ankiet przez ekspertów, wraz z danymi osobowymi osób ankietowanych.

Nieścisłości w zakresie ilości ankietowanych ekspertów wynikają z dwóch wersji ankiet: jedna obejmowała tylko liczebność populacji docelowej, natomiast druga dodatkowo część dotyczącą zużycia zasobów. Tym samym odsetki chorych na poszczególnych etapach oszacowań populacji oraz strukturę rynku w scenariuszu istniejącym i nowym przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 9 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, natomiast zużycie zasobów, na podstawie którego oszacowano koszty, przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 7 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.

Wnioskodawca nie ma dostępu do pełnego raportu z badania klinicznego. Założenia i wyniki metaanalizy sieciowej wykorzystanej w modelu przedstawione zostały szczegółowo w dokumencie SMC NDMM FINAL, który został dołączony do raportu.

Ankiety wypełnione przez ekspertów, wraz z danymi ekspertów, dołączono do raportu.

7 Uwaga dodatkowa nr 1

Z uwagi na okres jaki upłynął od złożenia wniosku do czasu procedowania go przez Agencję, proszę o zaktualizowanie analizy klinicznej oraz pozostałych analiz pod kątem nowych dowodów naukowych oraz ogólnodostępnych informacji ważnych dla analizowanego problemu decyzyjnego, w tym m.in. nowych rekomendacji klinicznych i rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanego leku. Ponadto, proszę również o aktualizację kosztów jednostkowych względem aktualnego Obwieszczenia MZ, Zarządzeń Prezesa NFZ, komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, a także obecnie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Przeprowadzono aktualizację wszystkich analiz HTA.

8 Uwaga dodatkowa nr 2

Dodatkowo, jeśli jest to możliwe, zwracam się z prośbą o przedstawienie wyników przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego dla subpopulacji chorych bez ciężkiej niewydolności nerek łącznie (zagregowane wyniki dla chorych z CrCl 30-50 ml/min, CrCl 50-80 ml/min oraz CrCl \geq 80 ml/min), co ułatwi proces oceny wpływu wnioskowanej terapii na docelową populację.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu danych dla subpopulacji chorych bez ciężkiej niewydolności nerek łącznie (zagregowane wyniki dla chorych z CrCl 30-50 ml/min, CrCl 50-80 ml/min oraz CrCl \geq 80 ml/min). Wyniki dla tych subpopulacji przedstawiono osobno w ramach analizy klinicznej.

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie wyników badania FIRST i modelu	10
.....	13
Tab. 3. Średnie względne intensywności dawki przyjęte w analizie dla terapii stosowanych w I linii – analiza podstawowa.	14

Spis ilustracji

Ryc. 1. Zestawienie wyników badania FIRST i modelu, przeżycie wolne od progresji choroby, %.....	11
Ryc. 2. Zestawienie wyników badania FIRST i modelu, przeżycie całkowite, %.....	12

Piśmiennictwo

¹ Kropff M, Baylon HG, Hillengass J et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012;97:784-91.