



Lenwatynib (Lenvima[®]) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Odpowiedź na pismo OT.4331.52.2020.KSM.7 z dnia 22.01.2021 r.

Warszawa, luty 2021

Autorzy

██████████
██████████

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Ad. 1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (NCCN 2020, AHS 2020, ESMO 2018/2019/2020, EASL 2018) jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z dobrze zachowaną funkcją wątroby (Child-Pugh A) rekomendowane jest zastosowanie sorafenibu. Jednakże należy mieć na uwadze, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień złożenia wniosku (oraz bieżącym) sorafenib jest refundowany w ramach programu lekowego B.5 wyłącznie u pacjentów z nieobecnością przerzutów poza wątrobą. Według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym według ww. Rozporządzenia MZ w odniesieniu do populacji pacjentów z przerzutami poza wątrobę nie przedstawiono porównania z technologią refundowaną.

Zwracamy uwagę, że w chwili obecnej sorafenib jest refundowany u pacjentów z przerzutami poza wątrobę w ramach dostępu RDTL (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7186-320-2020-zlc>; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6917-190-2020-zlc>). Zwracamy również uwagę, że zarówno sorafenib jak i lenwatinib są zarejestrowane w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego bez względu na obecność lub nie przerzutów poza wątrobę (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_pl.pdf, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf) a badania rejestracyjne (REFLECT dla lenwatinibu i SHARP dla sorafenibu) obejmowały w większości (około 70%) pacjentów z obecnością przerzutów lub naciekania żyły wrotnej. Zwracamy tym samym uwagę, że powoływanie się na zapisy z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczących programu lekowego B.5 jest niezgodne zarówno z wiedzą kliniczną jak i aktualną sytuacją refundacyjną sorafenibu (dostęp w ramach RDTL).

Ad. 2. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).

Nie testowano:

• wariantu analizy, w którym zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, natomiast pozostałe parametry

powinny zostać wykluczone z modelowania albo powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.

Wyjaśnienie:

Zgodnie z danymi z badania REFLECT nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem w stosunku do grupy pacjentów stosujących sorafenib. W analizie ekonomicznej nie przedstawiono wariantu, w którym ww. parametr zostałby pominięty.

Zwracamy uwagę, że 5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia mówi o określeniu zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań przedstawiono w rozdziale 2.7.1, tabela 29.

Odnosnie do zapisu wytycznych dotyczącego wykluczenia z modelowania parametrów, które nie wykazują znamienności statystycznej (w porównaniu klinicznym), to uprzejmie zwracamy uwagę, że zapis ten jest nieuzasadniony w piśmiennictwie tj. niezgodny z zaleceniami ISPOR dotyczącymi modelowania (Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value Health. 2003;6(1):9-17. doi:10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x).

Ponadto w przypadku OS uwzględnionego w analizie podstawowej w złożonym modelu ekonomicznym, wyniki są istotne statystycznie na korzyść lenwatynibu. W analizie podstawowej, w zakresie OS w modelu uwzględniono skorygowany OS (uwzględniono wielowymiarową korekcję). Z powodu występowania dysproporcji pomiędzy ramionami leczenia (lenwatynib vs sorafenib) w odniesieniu do danych wyjściowych w zakresie odsetka pacjentów z poziomem AFP ≥ 200 ng/ml czy etiologii HCC, przeprowadzono analizy zmiennych, które mogły mieć wpływ na OS w całej badanej populacji, w tym zmiennych dotyczących poziomu AFP i etiologii HCC – patrz informacje podane w rozdziale 2.3.1 w załączonym dokumencie analizy ekonomicznej. W przypadku uwzględnienia korekty w oparciu o wiele zmiennych, HR dla porównania lenwatynibu z sorafenibem w zakresie OS wynosi: 0,81 (95% CI: 0,70; 0,95) – dane uwzględnione w analizie podstawowej [Briggs 2020]¹, tj. jest istotny statystycznie na korzyść lenwatynibu. W ramach analizy wrażliwości testowano OS bez uwzględnienia korekty (OS uzyskany w populacji ITT w badaniu REFLECT, w przypadku którego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania lenwatynibu z sorafenibem).

Ad. 3. „w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet

1. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).

¹ Briggs A, Daniele B, Dick K, Evans TRJ, Galle PR, Hubner RA, Lopez C, Siebert U, Tremblay G. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2020 Jun;122(12):1754-1759.

Wyjaśnienie:

Uwaga dotyczy nieprzedstawienia ankiet ekspertów, na wynikach których wnioskodawca oparł się przy określaniu min.: zużycia zasobów, założeń dotyczących najlepszego leczenia wspomagającego, liczebności populacji docelowej, oszacowaniu populacji pacjentów z przerzutami poza wątrobę. Ponadto nie przedstawiono danych osobowych ekspertów klinicznych, których opinie wykorzystano zarówno w analizie ekonomicznej jak i wpływu na budżet - nie sprecyzowano nawet ilości otrzymanych opinii.”

[REDACTED]

Ad. 4. w ramach analizy racjonalizacyjnej:

1. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

[REDACTED]

Ad. 5. Dodatkowo, w związku z nową wartością progu opłacalności (155 514 zł) zwracam się z uprzejmą prośbą o uaktualnienie progu i jego implementację w analizach wnioskodawcy.

Informujemy, że zaktualizowano ceny progowe oraz analizę probabilistyczną.

Załączono:

Pliki Excel:

- Analiza CUA

Pliki WORD i PDF:

- Analiza ekonomiczna

Pliki PDF:

- Ankieta eksperta