

**Elotuzumab (Empliciti®)
w skojarzeniu z pomalidomidem
i deksametazonem w leczeniu chorych
z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym
wcześniej leczonych lenalidomidem
i inhibitorem proteasomów**

**Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań**

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Bristol Myers Squibb
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
1 Część I uwaga nr 1	3
2 Część I uwaga nr 2	7
3 Część II uwaga nr 3	9
4 Część III uwaga nr 4	11
5 Część III uwaga nr 5	12
6 Część III uwaga nr 6	13
7 Część IV uwaga nr 7	14
8 Część V uwaga nr 8	15
9 Część V uwaga nr 9	17
10 Część V uwaga nr 10	18
11 Część V uwaga nr 11	19
12 Część V uwaga nr 12	20
13 Część V uwaga nr 13	22
14 Część VI uwaga nr 14	24
15 Część VI uwaga nr 15	26
16 Część VI uwaga nr 16	27
17 Część VI uwaga nr 17	28
18 Część VI uwaga nr 18	29
19 Część VII uwaga nr 19	30
20 Część VII uwaga nr 20	31
21 Pozostałe	32
Spis rysunków	33
Spis tabel	34

1 Część I uwaga nr 1

W ramach uwag do całości analiz: 1. Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: 2021 r., przeszukanie baz danych w analizie klinicznej: data odcięcia 12 sierpnia 2021 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: maj 2022 r.), w związku z czym nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,.

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Należy zauważyć, że w treści programu wprowadzono poniższe zmiany:

- w kryteriach kwalifikacji do leczenia elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem zmodyfikowano kryterium nr 3 na następujące: u których zastosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;

- do kryteriów zakończenia udziału w programie dodano zapis o braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia (komentarz: nieuwzględnienie w analizach kryterium o braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia jako kryterium zakończenia udziału w programie oznacza, że pacjenci mogą kontynuować leczenie niezależnie od osiąganego efektu terapii, poza progresją stanowiącą kryterium wyłączenia).

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Tab. 1. Zestawienie zapisów programów lekowych w projekcie i wersji uzgodnionej.

Zmiana	Projekt programu lekowego	Wersja uzgodniona
A (kryteria kwalifikacji do leczenia)	u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;	<i>u których zastosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;</i>
B (kryteria zakończenia udziału w programie)	-	<i>brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia</i>

W kontekście zmiany A zapisów programu lekowego, tj. zmiany zapisu z „dwie terapie” na „dwa schematy” leczenia, zmiana ma charakter wyłącznie językowy i nie wpływa na interpretację zapisów programu. Tym samym nie wpływa na zakres raportu HTA.

Wprowadzenie w ramach kryteriów zakończenia udziału w programie dodatkowego (do istniejącego wcześniej i zachowanego kryterium zakończenia leczenia w przypadku progresji choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia) zapisu o braku co najmniej częściowej odpowiedzi

na leczenie po 6 cyklach leczenia (zmiana B) skutkuje przerywaniem terapii również u chorych, którzy osiągnęli stabilizację choroby lub osiągnęli tylko mniejszą odpowiedź na leczenie.

Ocenę odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji co najmniej 9,1 miesiący przedstawiono poniżej. W tym okresie co najmniej częściową odpowiedź osiągnęło 53% chorych leczonych schematem EPd (Tab. 2) oraz 26% chorych leczonych schematem Pd (Tab. 3). Brak co najmniej odpowiedzi częściowej obserwowano odpowiednio u 40% i 58% chorych w ramionach EPd i Pd.

Wykazane w badaniu prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) choroby po 6 miesiącach na podobnych poziomach, tj. odpowiednio 62% i 40% dla EPd i Pd (Rys. 1, dane odczytane w wykresie), czyli do 6 miesiąca odpowiednio 38% i 60% w ramieniu EPd i Pd w badaniu ELOQUENT-3 przerwało leczenie z powodu progresji choroby lub zgony. **Wartości PFS po 6 miesiącach zatem praktycznie pokrywają się z odsetkami braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie (po minimum 9,1 mies.; brak danych po 6 cyklach).** W związku z tym można przyjąć założenie, że wprowadzenie dodatkowego zapisu nie będzie istotnie wpływać na odsetek chorych kontynuujących terapię ponad 6 miesięcy. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie, byli zatem tymi chorymi, którzy mieli progresję choroby lub zmarli.

Powyższe założenie może być obarczone błędem dla szczególnej podgrupy chorych, którzy w całym okresie obserwacji nie mieli progresji a choroba była na stabilnym poziomie, tacy chorzy różnicują oba podejścia do dyskontynuacji terapii. Należy jednak przyjąć, że taka sytuacja, choć wyjątkowa, jest prawdopodobna w obu analizowanych ramionach. Prezentacja wyników modelu ekonomicznego w postaci różnicy kosztów i korzyści klinicznych będzie minimalizować taki błąd.

Ze względu na brak szczególnych danych, w tym:

- specyficznych danych dotyczących odpowiedzi na leczenie w 6 miesiącu oraz
 - rozkładów krzywych przeżycia w subpopulacjach chorych, które uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 6 miesiącu po leczeniu schematem EPd i Pd,
- powyższe przybliżenie wydaje się być optymalnym podejściem analitycznym.

Tym samym zmiana zapisów kryteriów przerywania leczenia nie będzie istotnie wpływać na zakres raportu HTA i oszacowania analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

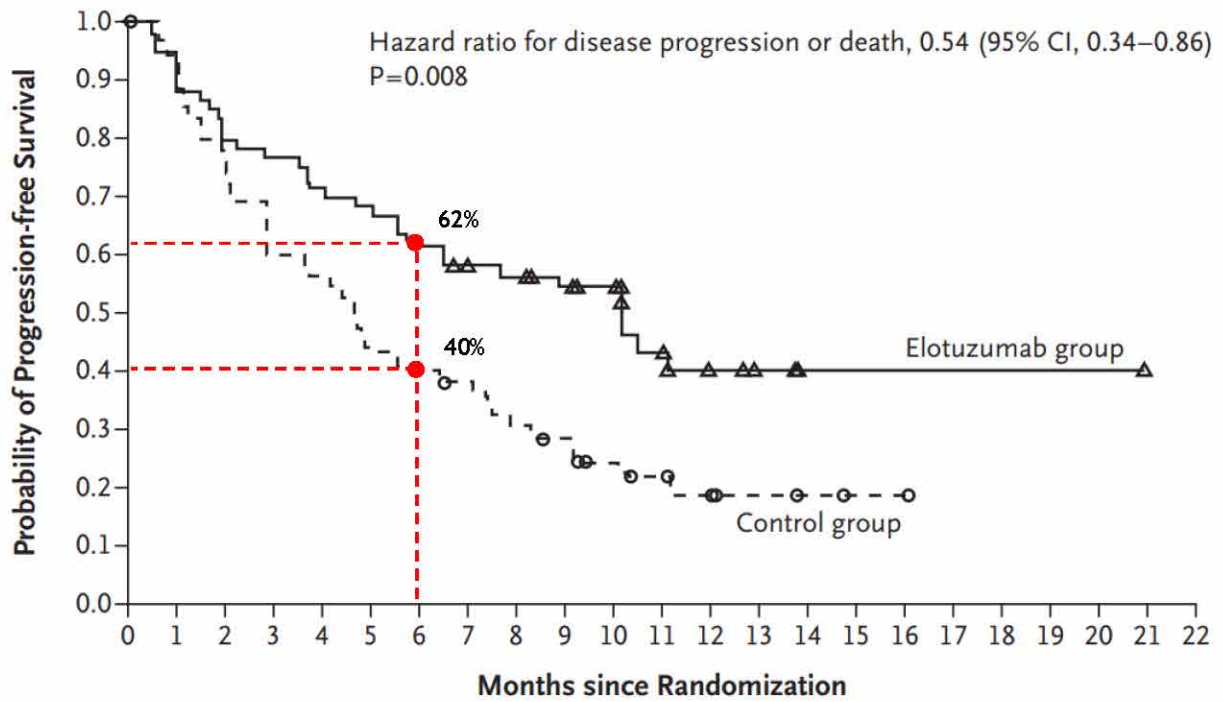
Tab. 2. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies., Dimopoulos 2018) - ramię EPd.

Punkt końcowy	Ramię EPd (N=60), n (%)	Dane zagregowane	Dane zagregowane, %
Przekonująca odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> , sCR)	2 (3)	odpowiedź częściowa lub większa (tj. współczynnik odpowiedzi obiektywnych [ang. <i>overall response rate</i> , ORR] stanowiący drugorzędowy punkt końcowy)	53
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	3 (5)		
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i> , VGPR)	7 (12)		
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> , PR),	20 (33)		
Mniejsza odpowiedź (ang. <i>minor response</i>),	4 (7)	brak co najmniej odpowiedzi częściowej	40
Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>),	13 (22)		
Choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>),	7 (12)		
Nie oceniono	4 (7)		

Tab. 3. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies., Dimopoulos 2018) - ramię Pd.

Punkt końcowy	Ramię Pd (N= 57), n (%)	Dane zagregowane	Dane zagregowane, %
Przekonująca odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> , sCR)	0	odpowiedź częściowa lub większa (tj. współczynnik odpowiedzi obiektywnych [ang. <i>overall response rate</i> , ORR] stanowiący drugorzędowy punkt końcowy)	26
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	1 (2)		
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i> , VGPR)	4 (7)		
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> , PR),	10 (18)		
Mniejsza odpowiedź (ang. <i>minor response</i>),	8 (14)	brak co najmniej odpowiedzi częściowej	58
Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>),	16 (28)		
Choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>),	9 (16)		
Nie oceniono	9 (16)		

Rys. 1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; Dimopoulos 2018).



2 Część I uwaga nr 2

W ramach uwag do całości analiz: 2. W analizach nie uwzględniono jako komparatorów następujących schematów:

- pomalidomid + deksametazon + cyklofosfamid (PCD) oraz pomalidomid + deksametazon + bortezomib (PVD). Należy podkreślić, że zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r.: u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się zastosowanie schematu pomalidomid + deksametazon. Poprawę wyników tej terapii można uzyskać przez dodanie trzeciego leku (izatuksymabu lub elotuzumabu), Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (PCD) i bortezomib (PVD) (...). Obserwowane odsetki odpowiedzi oraz czas ich trwania ulegają niemal podwojeniu w porównaniu do terapii dwulekowej PD. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ cyklofosfamid jest refundowany w ramach chemioterapii dla pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym (C90.0), natomiast schemat PVD jest refundowany w programie lekowym B.54 od marca 2022 r.¹

- bortezomid + deksametazon (VD) - wskazany przez wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności),

- bendamustyna + talidomid + deksametazon (BTD) / bendamustyna + talidomid + prednizon (BTP) lub bendamustyna + bortezomib + deksametazon (BBD). Schematy oparte na bendamustynie zostały wskazane jako komparator dodatkowy dla schematu PVD w AWA Imnovid OT.4231.4.2021 (BIP Agencji: 36/2021)², są również wymienione w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r.

- lenalidomid + deksametazon (Rd) refundowany w PL B.54 u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Należy zauważyć, że kryteria w PL B.54 niepozwalające na zakwalifikowanie do leczenia Rd ze względu na bezpieczeństwo nie wykluczają pacjentów, u których lenalidomid był stosowany we wcześniejszej linii leczenia, wykluczają jedynie pacjentów z nadwrażliwością na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Dodatkowo schemat ten (podobnie jak schemat VD) został wskazany jako jeden z komparatorów dla schematu elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EPd) w aktualnej rekomendacji G-BA³.

Biorąc pod uwagę powyższe, uzasadnienie odrzucenia jako komparatora schematów Rd i VD przedstawione w analizie problemu decyzyjnego jest niewystarczające.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7300-36-2021-zlc>

³ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5174/>

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Szczegółowy omówienie komparatorów wraz z uzasadnieniem włączenia jak i wyłączenia z zakresu raportu HTA przedstawiono w zaktualizowanej wersji analizy problemu decyzyjnego.

3 Część II uwaga nr 3

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji: 3. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

a) Przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Empliciti, w dniu 29 października 2021 r. ogłoszono nowe obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 (M.P. z 2021 r., poz. 991). Tym samym uległa zmianie wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość). Z uwagi na powyższe, proszę o uwzględnienie w analizach aktualnej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość i o stosowną korektę obliczeń w analizie ekonomicznej.

b) W przeglądzie systematycznym AKL nie uwzględniono abstraktów opublikowanych przed datą złożenia wniosku, dotyczących badania ELOQUENT-3, w których przedstawione zostały wyniki skuteczności i bezpieczeństwa po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 45 mies., tj. Dimopoulos 2021⁴; Weisel 2021⁵.

Również w ramach zestawienia wyników dla porównania ze schematami Kd i DVD proszę o uwzględnienie wyników z ww. abstraktów dla terapii wnioskowanej oraz odpowiednich wyników z badań CASTOR i A.R.R.O.W.

c) Ponadto należy zaznaczyć, że przedstawione w ramach AKL informacje z baz: European database of suspected adverse drug reaction report (prowadzonej przez EMA) oraz WHO VigAccess nie są aktualne na dzień złożenia wniosku.

d) W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy nie przedstawiono ponownej oceny leku Empliciti opracowanej przez G-BA⁶.

e) Na str. 103 w APD (Rozdz. 4) znajduje się odwołanie do uchylonej treści rozporządzenia⁷ (aktualna treść: Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera porównanie z

⁴ Dimopoulos M. et al., P-193 Elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival from the phase 2 ELOQUENT-3 trial, 18th International Myeloma Workshop October 2021

⁵ Weisel K. et al., Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide/Dexamethasone on Health-Related Quality of Life for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Final Data from the Phase 2 ELOQUENT-3 Trial, Blood 138 (2021) 1662-1664

⁶ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5174/>

⁷ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)

refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi).

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Odpowiedź na część a)

Uwagę uwzględniono w zaktualizowanym raporcie HTA - patrz Analiza ekonomiczna.

Odpowiedź na część b)

Uwagę uwzględniono w zaktualizowanym raporcie HTA - patrz Analiza kliniczna.

Odpowiedź na część c)

Uwagę uwzględniono w zaktualizowanym raporcie HTA - patrz Analiza kliniczna rodz. 8.2.

Odpowiedź na część d)

Uwagę uwzględniono w zaktualizowanym raporcie HTA - patrz Analiza problemu decyzyjnego rodz. 3.2.4.

Odpowiedź na część e)

Uwagę uwzględniono w zaktualizowanym raporcie HTA - patrz Analiza problemu decyzyjnego.

4 Część III uwaga nr 4

W ramach analizy klinicznej (AKL): 4. AKL nie zawiera opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji. (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)

W ramach przeglądu systematycznego nie uwzględniono publikacji Mohyuddin 2021⁸ (przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa) opublikowanego w marcu 2021 r. Wnioskodawca argumentuje to brakiem przedstawienia w badaniu porównania ze zdefiniowanymi komparatorami. Należy jednak podkreślić, że w publikacji Mohyuddin 2021 podano wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania m.in. z pomalidomidem + deksametazonem (schemat ten został wskazany jako komparator w AKL).

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Uwagę uwzględniono w zaktualizowanym raporcie HTA - patrz Analiza kliniczna rodz. 4.1.

⁸ Mohyuddin GR, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malik S, McClune B, Abdallah A-O. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021

5 Część III uwaga nr 5

W ramach analizy klinicznej (AKL): 5. AKL nie zawiera opisu metodyki badania z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia)

Nie przedstawiono definicji kryteriów IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego), wg których oceniano progresję i odpowiedź na leczenie m.in. w badaniu ELOQUENT-3. Ponadto nie opisano charakterystyki oraz treści kwestionariusza EuroQoL-5 i modułu dla szpiczaka plazmocytoowego narzędzia MD Anderson Symptom Inventory (MDASI-MM) oraz nie podano definicji dla punktów końcowych odnoszących się do poszczególnych typów odpowiedzi na leczenie w badaniach włączonych do AKL.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Uwagę uwzględniono w zaktualizowanym raporcie HTA - patrz Analiza kliniczna; pod tabelą 32 rozdz. 4.2.2; opis kwestionariuszy patrz rozdz. 5.4.

6 Część III uwaga nr 6

W ramach analizy klinicznej (AKL): 6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Nie uwzględniono jako komparatorów innych schematów, wskazanych powyżej w treści pisma.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Szczegółowy omówienie komparatorów wraz z uzasadnieniem włączenia jak i wyłączenia z zakresu raportu HTA przedstawiono w zaktualizowanej wersji analizy problemu decyzyjnego.

7 Część IV uwaga nr 7

W ramach analizy ekonomicznej (AE) oraz analizy wpływu na budżet (BIA): 7. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w 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), BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia)

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet nie są zgodne z aktualnymi zapisami wnioskowanego programu lekowego (szczegółowy opis przedstawiono powyżej w uwagach do całości analiz).

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Patrz uwaga „Część I uwaga nr 1”.

Poszerzenie zapisów kryteriów przerywania leczenia nie będzie istotnie wpływać na zakres raportu HTA i oszacowania analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

8 Część V uwaga nr 8

W ramach analizy ekonomicznej (AE): 8. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wnioskodawca jako technikę analityczną dla porównania schematów EPd vs Kd (karfilzomib + deksametazon) oraz EPd vs DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) wybrał analizę minimalizacji kosztów. Obrana technika analityczna nie jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r., zgodnie z którymi w rozpatrywanym przypadku, ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zasadnym jest przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów. W przypadku analizy minimalizacji kosztów należy przeprowadzić porównanie pośrednie, które będzie uzasadniało jej zastosowanie, a w przypadku uzasadnionego braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, należy przedstawić analizę kosztów konsekwencji.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Zgodnie z § 5 ust. 3 Rozporządzenia, w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3. W powyższym Rozporządzeniu nie jest określony wymóg prezentowania danych w postaci zestawienia kosztów i konsekwencji. Wprost wskazane jest, że płatnik oczekuje przedstawienia różnicy pomiędzy kosztami terapii.

Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów **dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów**. W przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej analizę **ekonomiczną można (nie trzeba)** ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów.

Analiza minimalizacji kosztów w naszej ocenie przynosi więcej istotnych informacji przydatnych w toku podejmowania decyzji dotyczącej refundacji leku (jak np. ceny progowe zgodnie z art. 12 Ustawy o refundacji, wśród kryteriów decydujących o wydaniu decyzji o objęciu refundacją znajduje się zapis nawiązujący do opłacalności (dokładnie do: „wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość”), co nie jest możliwe do wykazania jedynie w oparciu o analizę kosztów konsekwencji (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

W analizie klinicznej pomimo braku bezpośrednich dowodów naukowych na równorzędność kliniczną schematu EPd i DVd/Kd przyjęto założenie o braku różnic. Na powyższe wskazują

również wytyczne praktyki klinicznej Polskiej Grupy Szpiczakowej, w których EPd, Kd i DVd są traktowane jako równorzędne opcje terapeutyczne (PGSz 2021).

9 Część V uwaga nr 9

W ramach analizy ekonomicznej (AE): 9. 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).

Wnioskodawca wskazał, iż w ramach AE uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion badania ELOQENT-3. Mimo to w AE pominięto zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 - występowanie nowotworów (ang. neoplasms), które zgodnie z danymi z badania ELOQENT-3 (Dimopoulos 2018) odnotowano u 2% pacjentów w ramieniu EPd oraz u 11% pacjentów w ramieniu Pd.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Występowanie nowotworów nie zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej, ponieważ jest to zbyt heterogeniczne określenie (termin ten obejmuje nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone), żeby oszacować koszty takiego zdarzenia. [REDACTED]

[REDACTED] Co więcej pominięcie ich jest założeniem konserwatywnym, ponieważ występowały one częściej w ramieniu komparatora niż elotuzumabu.

10 Część V uwaga nr 10

W ramach analizy ekonomicznej (AE): 10. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano założeń, o których mowa w 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).

Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia parametru: czas leczenia po progresji wartości zgodnie z pierwotnymi założeniami adaptowanego modelu.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

[Redacted content]

11 Część V uwaga nr 11

W ramach analizy ekonomicznej (AE): 11. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w 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).

W modelu ekonomicznym nie odnaleziono oszacowań cen progowych dla porównania EPd vs Pd (str. 79-80 AE).

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

[Redacted content]

12 Część V uwaga nr 12

W ramach analizy ekonomicznej (AE): 12. Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).

Aktualizacja przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie została przeprowadzona w sposób systematyczny. Wnioskodawca w procesie wyszukiwania wykorzystał tylko jedną bazę informacji naukowych - MEDLINE (Pubmed). Istnieje konieczność powtórzenia wyszukiwania z wykorzystaniem innych baz (EMBASE, The Cochrane Library).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości posłużono się użytecznościami zaczerpniętymi z AWA Kyprolis OT.4331.41.2019 (BIP Agencji: 166/2019)⁹, jednak brak jest wystarczającego uzasadnienia takiego wyboru wartości użyteczności.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Odpowiedź na część pierwszą uwagi

Odnaleziono przegląd systematyczny użyteczności w nowotworach hematologicznych, w tym w PCM/MM (Golicki 2020¹⁰). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT,¹¹ „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.”. W analizie ekonomicznej wykorzystano więc odnaleziony przegląd, a wyszukiwanie po dacie odcięcia w publikacji Golicki 2020 (18 wrzesień 2018 r.) przeprowadzono jedynie **dodatkowo**.

Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.¹² systematyczny przegląd w zakresie użyteczności (Aneks 2. Użyteczności w wytycznych) „powinien obejmować zdefiniowanie kryteriów włączenia i wyłączenia publikacji oraz przeszukanie **przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE.**” Minimalne wymagania MZ¹³ nie

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6201-166-2019-zlc>

¹⁰ Golicki D, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. Value Health. 2020 Jul;23(7):953-968. doi: 10.1016/j.jval.2020.04.1825. Epub 2020 Jul 13.

¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

¹³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości

precyzują liczby przeglądanych baz: „przeгляд systematyczny - badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.”

W związku z powyższym nie ma podstaw do poszerzenia przeglądu systematycznego o inne bazy.

Odpowiedź na część drugą uwagi

Dla porównania z Pd dostępne są użyteczności z badania bezpośrednio porównującego Pd z EPd. W przypadku Kd i DVd brak jest takiej możliwości. W związku z tym przeszukano analizy ekonomiczne do zleceń dla Kd i DVd ocenionych przez AOTMiT (AOTMiT BIP) – niezaczernione wartości odnaleziono jedynie dla Kd we wspomnianym Zleceniu nr 166/2019.

klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.

13 Część V uwaga nr 13

W ramach analizy ekonomicznej (AE): 13. 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).

a) W ramach analizy ekonomicznej (dokument Word) nie przedstawiono interpretacji wyników probabilistycznej analizy wrażliwości oszacowanych w modelu (tabela E70 - G73, zakładka probabilistic results) dla porównania EPd vs. Pd. Dodatkowo proszę o aktualizację ww. oszacowań z uwzględnieniem aktualnego prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

b) W celu określenia czasu trwania leczenia przeprowadzono parametryczne dopasowanie krzywych czasu do przerwania leczenia. Nie testowano alternatywnych modeli parametrycznych dla tego parametru w analizie wrażliwości.

Dodatkowo odnaleziono liczne nieścisłości pomiędzy danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej (wersją Word) a danymi w modelu, w tym m.in.:

- oszacowania cen progowych (UCZ oraz CZN) dla porównania EPd vs Kd (str. 83-85 AE, zakładka Results Summary) oraz EPd vs Dvd (str. 89-90AE, zakładka Results Summary)*

- [REDACTED]*

Z uwagi na powyższe, proszę o sprawdzenie spójności danych w dokumencie Word oraz wartości użytych w modelu i dokonanie odpowiedniej korekty.

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.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Odpowiedź na część a)

Uwagę uwzględniono w zaktualizowanym raporcie HTA - patrz Analiza ekonomiczna.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „rozkład możliwych wyników modelu, będący rezultatem analizy probabilistycznej, powinien być przedstawiony graficznie w układzie współrzędnych koszt--użyteczność (koszt--efektywność w przypadku analizy efektywności kosztów). Na podstawie tego rozkładu należy określić średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawić je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. *net monetary benefit*, NMB)”. W złożonej analizie ekonomicznej przedstawiono zarówno rozkład możliwych wyników modelu, będący rezultatem analizy probabilistycznej, przedstawiony graficznie w układzie współrzędnych koszt-użyteczność (wykresy typu *scatter plot* w rozdz. 6.1.3), jak i krzywe akceptowalności (rozd. 6.1.3).

Ponadto analizę uzupełniono o przedziały ufności wyników i aktualizację ww. oszacowań z uwzględnieniem aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Odpowiedź na część b)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

14 Część VI uwaga nr 14

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): 14. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

W analizie wpływu na budżet przedstawiono oszacowania liczebności populacji jedynie dla części wskazania zgodnego z ChPL: dla pacjentów będących stosować elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazania do stosowania dla Empliciti obejmują dwie grupy pacjentów.

- Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię.

- Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

W związku z powyższym niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań populacji z uwzględnieniem pełnego wskazania do stosowania produktu leczniczego Empliciti zgodnego z ChPL.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Analizowaną interwencją we wniosku (tj. wnioskowaną technologią) jest **elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem**, a nie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, dlatego nie przedstawiono w BIA oszacowania dla drugiego zarejestrowanego skojarzenia elotuzumabu. Jednakże poniżej przedstawiono dodatkowo takie oszacowanie w odpowiedzi na powyższą uwagę.

W oparciu o okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. było 3226 chorych leczonych w ramach programu lekowego B.54 (lenalidomidem, pomalidomidem, daratumumabem, karfilzomibem i iksazomibem). W związku z brakiem lepszych (bardziej aktualnych i szczegółowych) danych założono, że jest to liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, pokrywająca oba wskazania dla elotuzumabu (drugie zawiera się w pierwszym).

Tab. 5. B.54. PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO.¹⁴

Produkt rozliczeniowy - kod	Produkt rozliczeniowy - nazwa	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba osób objętych programem
5.08.07.0000001	HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	1 289	549
5.08.07.0000003	HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	6 381	812
5.08.07.0000004	PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	11 617	2 088
5.08.07.0000028	HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z PODANIEM LEKU U PACJENTÓW Z PODEJRZENIEM LUB POTWIERDZONYM ZAKAŻENIEM SARS-COV-2	0	2
5.08.08.0000061	DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	1 277	2 511
5.08.09.0000081	LENALIDOMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	5 313 299	2 126
5.08.09.0000154	POMALIDOMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	144 205	381
5.08.09.0000161	DARATUMUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4 159 527	403
5.08.09.0000162	KARFILZOMIB - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	224 553	286
5.08.09.0000198	IXAZOMIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	958	30

Tab. 6. Populacja obejmująca wszystkich dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię.

Parametr	Wielkość	Źródło
Populacja obejmująca wszystkich dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię	3226	Okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.

¹⁴ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-32022iv.6592.html> (Tabela IV.3.2 Leczenie szpitalne - programy lekowe; zbiorcza za 2021 r.).

15 Część VI uwaga nr 15

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): 15. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. Ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Nie jest jasne, czy populacja docelowa wskazana we wniosku została określona z uwzględnieniem dostępności innych refundowanych schematów leczenia

[REDAKTION]

Proszę o wyjaśnienie, czy powyższe oszacowania obejmują końcową populację, uwzględniającą tylko udziały w rynku przejęte przez elotuzumab, czy też dotyczą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Powyższe oszacowania obejmują końcową populację (docelową), tj. uwzględniającą tylko udziały w rynku przejęte przez elotuzumabu.

[REDAKTION]

16 Część VI uwaga nr 16

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): 16. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Wnioskodawca liczebność populacji docelowej oszacował na podstawie opinii eksperckich, nie przedstawiono oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne. Należy przedstawić alternatywny wariant obliczeń, w którym populacja docelowa wyprowadzona zostanie z danych epidemiologicznych, wraz ze szczegółowym przedstawieniem poszczególnych etapów szacowania populacji.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny przepływu pacjentów, stąd wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. Tożsamy podejście wykorzystano w analizach dla innych schematów lekowych dla np. pomalidomidu (ocena AOTMiT w 2021, zlecenia 36/2021) oraz lenalidomidu (ocena AOTMiT w 2020, zlecenia 246/2020) w leczeniu szpiczaka mnogiego. W powyższych przypadkach bazowanie na opinii ekspertów zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT.

17 Część VI uwaga nr 17

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): 17. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

W analizie wpływu na budżet założenia dotyczące aktualnej praktyki klinicznej oraz rozpowszechnienia terapii elotuzumabem w kolejnych latach analizy przyjęto na podstawie opinii ekspertów. Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia takiego podejścia. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości powinny zostać przeprowadzone obliczenia uwzględniające alternatywne źródła danych, np. analizę rynku na podstawie sprzedaży leków refundowanych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Analiza rynku na podstawie sprzedaży leków refundowanych w ramach programu lekowego nie daje możliwości uwzględnienia liniowości terapii i sekwencji stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych.

Nie zidentyfikowano danych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny struktury rynku, stąd wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego. Tożsame podejście wykorzystano w analizach dla innych schematów lekowych dla np. pomalidomidu (ocena AOTMiT w 2021, zlecenia 36/2021) oraz lenalidomidu (ocena AOTMiT w 2020, zlecenia 246/2020) w leczeniu szpiczaka mnogiego. W powyższych przypadkach bazowanie na opinii ekspertów zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT.

18 Część VI uwaga nr 18

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): 18. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu. (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

W BIA nie podano uzasadnienia, dlaczego przyjęcie opakowania zawierającego 400 mg elotuzumabu jako podstawy limitu spełnia zapisy art. 15 ust. 11 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

[Redacted content]

19 Część VII uwaga nr 19

W ramach wskazania źródeł danych: 19. Przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Z uwagi na fakt, iż część założeń w przedłożonych analizach oparta jest na danych wewnętrznych wnioskodawcy, a także biorąc pod uwagę, iż do oszacowania użyteczności zaimplementowanych w modelu posłużono się polskimi taryfami użytkowymi, należy przedłożyć ww. dane.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Wszystkie dostępne dane wewnętrzne przekazano jako referencje w ramach uzupełniania analiz.

20 Część VII uwaga nr 20

W ramach wskazania źródeł danych: 20. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe. Ponadto biorąc pod uwagę, iż do szacowania populacji docelowej analizy wpływu na budżet wykorzystano dane z opinii/ankiet ekspertów, które w tym przypadku stanowią źródło danych, zasadnym jest dołączenie ich do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem, w celu umożliwienia ich weryfikacji.

Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

[Redacted content]

21 Pozostałe

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Proszę również o aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

Należy także podkreślić, że analizy farmakoekonomiczne dołączone do wniosku zostały opracowane w 2021 r. (np. przeszukanie baz, wykonane w ramach przeglądu w AKL, miało miejsce w sierpniu 2021 r.), z kolei ostatnia aktualizacja projektu programu lekowego została przeprowadzona w maju 2022 r.), w związku z powyższym proszę o aktualizację analiz farmakoekonomicznych pod kątem aktualnych danych źródłowych.


Wyjaśnienia Wnioskodawcy:

Na prośbę analityków AOTMiT zaktualizowano wszystkie analizy, m.in. uwzględniając obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.

Spis rysunków

Rys. 1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; Dimopoulos 2018). 6

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie zapisów programów lekowych w projekcie i wersji uzgodnionej.....	3
Tab. 2. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies., Dimopoulos 2018) - ramię EPd.	5
Tab. 3. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies., Dimopoulos 2018) - ramię Pd.....	5
	23
Tab. 5. B.54. PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO.	25
Tab. 6. Populacja obejmująca wszystkich dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię.	25