

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.21.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”

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 albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Paweł Trelski

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej OT.423.1.21.2023 Darzalex

¹ 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 2023 r., poz. 826)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022, poz. 2561)

³ 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 2022, poz. 2561)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

.....
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 pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561), 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 wiąże 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.

. Jestem pracownikiem firmy Janssen Polska sp. z o.o.

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.6., str. 21	<p><i>Dotyczy: zakresu technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: W toku procesu definiowania technologii alternatywnych dla ocenianej interwencji opierano się o wytyczne praktyki klinicznej, status refundacyjny w Polsce i aktualną praktykę kliniczną, a także zalecenia AOTMiT opublikowane w 2016 roku odnośnie do opracowywania analiz HTA. Zgodnie z wytycznymi dla analiz HTA komparatorem powinna być opcja, która będzie zastępowana przez interwencję ocenianą. Dla kompleksowego procesu doboru opcji alternatywnych nie jest zatem wystarczający sam fakt refundacji danej opcji terapeutycznej – rozważyć trzeba obecną praktykę kliniczną i jej zastępowanie w leczeniu przedmiotowego schorzenia.</p> <p>Stąd w ramach analiz HTA schemat DRd został porównany z dwoma technologiami alternatywnymi, które będą przez niego zastępowane: schematem VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) oraz Rd (lenalidomid, deksametazon), a nie z szeregiem starszych schematów chemioterapii stanowiących obecnie margines praktyki klinicznej.</p> <p>Opcje obejmujące schematy VRd i Rd stanowią aktualnie w Polsce podstawę i standard leczenia nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy wśród chorych niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku (ASCT). Oba schematy są też zalecane, a co więcej, wskazywane jako opcje preferowane w polskich (PGSz), europejskich (ESMO) i amerykańskich (NCCN) wytycznych praktyki klinicznej. Opisane podejście jest także zgodne z cytowaną w AWA opinią prof. Jarosława Czyży (str. 20 AWA), zgodnie z którą obecnie w populacji docelowej, dla „pacjentów nie planowanych do ASCT” stosuje się schemat trójlekowy VRd. Prof. Jarosław Czyż nie wskazał w swojej opinii, by w tej populacji stosowano starsze schematy chemioterapii.</p> <p>Nawet zmiana sposobu finansowania jednego ze składowych ww. schematów tj. lenalidomidu, obejmująca przeniesienie tej substancji od 1.01.2023 roku z programu lekowego do katalogu chemioterapii (a mająca miejsce dzięki udostępnieniu jego generyków i spadkowi jego ceny), nie zmienia zakresu i wnioskowania płynącego z analiz HTA; co więcej, ona także wskazuje na zasadność i poprawność dokonanego wyboru opcji alternatywnych w raporcie HTA. Pamiętać trzeba, że poszerzenie dostępu do lenalidomidu spowodowało, że więcej pacjentów uzyskało dostęp do schematów leczenia VRd i Rd, stanowiących już od dłuższego czasu standard postępowania poza granicami Polski. Możliwość stosowania lenalidomidu uzyskały ośrodki, które nie dysponowały wcześniej dostępem do leczenia w ramach programu lekowego B.54. Dzięki tej wyczekiwanej i pożądanej zmianie w dostępie do lenalidomidu pacjenci, dla których dotychczas były dostępne wyłącznie starsze schematy chemioterapii (np. CTd, VMP, VCd czy VTd) mogą być aktualnie leczeni nowocześniejszymi schematami z lekiem immunomodulującym nowej generacji, jeżeli nie mają do niego przeciwwskazań. Z kolei pacjenci, którzy trafiają do ośrodków posiadających możliwość terapii w ramach programu B.54, dalej są kwalifikowani i leczeni dokładnie tymi opcjami, które wcześniej były w programie dostępne, czyli komparatorami dla DRd – schematami VRd i Rd. Należy w tym</p>

miejscu podkreślić, że wniosek o refundację schematu DRd obejmuje stosowanie go w ramach programu lekowego.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecające wybór w pierwszej kolejności schematów takich jak DRd czy VRd – a nie starszych schematów chemioterapii – oparte są o bogatą bazę dowodową obejmującą kilkanaście badań randomizowanych.

Jak wskazano w piśmie z odpowiedziami na minimalne wymagania dla analiz HTA, wymieniane w AWA schematy starszej chemioterapii są opcjami co najwyżej porównywalnymi (Vd/VMP/MPT) lub wręcz istotnie statystycznie gorszymi (MPR-R, CTd) odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu ze schematem dwulekowym Rd, a więc i pośrednio z drugim z komparatorów – schematem trójlekowym VRd (Tabela 1, a także odpowiedź na pismo dotyczące minimalnych wymagań str. 4–5, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/048/AW/048_AW_OT.423.1.21.2023_Darzalex_Odpowiedz_minimalne.pdf). Zatem wyniki porównań o charakterze sieciowym jasno wskazują, że leczenie chemioterapeutyczne oparte o opcje starszej generacji, cechujące się widocznie niższą skutecznością, powinno być zarezerwowane wyłącznie dla osób, które z różnych powodów nie mogą być leczone z wykorzystaniem lenalidomidu w schematach VRd i Rd. W takiej sytuacji ta grupa pacjentów nie stanowi populacji docelowej dla schematu z daratumumabem i lenalidomidem (DRd), a zatem schemat ten nie będzie ich zastępować.

Stąd, w świetle powyższego wyraźnego podkreślenia wymaga fakt, że komparatory ujęte w raporcie HTA – schematy VRd i Rd – są obecnie standardem postępowania terapeutycznego w omawianej populacji i będą zastępowane przez ocenianą interwencję, a ich uwzględnienie w analizach HTA pozwoliło na przeprowadzenie kompleksowej i wiarygodnej oceny zasadności finansowania interwencji ze środków publicznych w Polsce. Fakt nieujęcia schematów chemioterapii starszej generacji, stosowanych marginalnie w populacji chorych niekwalifikujących się do ASCT nie zmienia wniosków płynących z analiz, które wskazują, że schemat DRd charakteryzuje się bardzo wysoką skutecznością względem komparatorów nawet w bardzo długim, ponad 6-letnim okresie obserwacji.

Tabela 1.

Przeżycie całkowite pacjentów (OS) w porównaniu ze schematem referencyjnym Rd (Facon 2022)

Porównanie	OS; HR [95% CI]	Komentarz dot. OS
DRd vs Rd	0,68 [0,48; 0,96]	Istotna statystycznie przewaga DRd nad Rd. DRd jako jedyna z analizowanych opcji jest istotnie statystycznie skuteczniejsza niż Rd.
VRd vs Rd	0,77 [0,48; 1,23]	Brak znamienych statystycznie różnic między VRd i Rd, kierunek HR wskazuje na numeryczną przewagę VRd nad Rd.
Vd vs Rd	1,46 [0,73; 2,84]	Brak znamienych statystycznie różnic między interwencją i Rd, kierunek HR jednoznacznie wskazuje na numeryczną przewagę Rd nad interwencją (Vd/VMP/MPT).
VMP vs Rd	1,30 [0,76; 2,18]	
MPT vs Rd	1,28 [0,94; 1,73]	
MPR-R vs Rd	1,80 [1,13; 2,19]	Istotna statystycznie przewaga Rd nad MPR-R.
CTd vs Rd	1,72 [1,06; 2,66]	Istotna statystycznie przewaga Rd nad CTd.

W publikacji nie ujęto schematów Vcd i BP. Schemat BP nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w 1. linii leczenia szpiczaka plazmocytozy.

Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Cavo M, Beekhuizen S van, Yuan Z, Mendes J, Lam A, He J, Ammann E, Kumar S. (2022) Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther* 39(5):1976–1992

<p>Rozdz. 3.6., str. 21</p>	<p><i>Dotyczy: refundacji bendamustyny w Polsce</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Spośród wymienianych w AWA na str. 21 opcji chemioterapii starszej generacji możliwych do zastosowania w 1. linii terapii szpiczaka plazmocytoowego, schemat BP (bendamustyna + prednizon) nie powinien znaleźć się na omawianej liście. Bendamustyna stanowiąca składową schematu BP jest refundowana w kodzie C.90 „w drugiej i następnych liniach leczenia.”, nie jest jednak objęta refundacją w nowo zdiagnozowanym szpiczaku plazmocytoowym (Zał. C.67 Obwieszczenia refundacyjnego)).</p>
<p>Rozdz.4. 1.3.2; str. 27, Rozdz. 4.3.; str. 42</p>	<p><i>Dotyczy: braku możliwości przeprowadzenia pośredniego w zakresie DRd vs VRd w zakresie minimalnej choroby resztkowej</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego DRd vs VRd względem minimalnej choroby resztkowej (MRD; ang. <i>minimal residual disease</i>) wynika z braku analizy tego punktu końcowego w badaniu dla komparatora tj. VRd (badanie SWOG S0777). W badaniu MAIA, prezentującym wyniki dla porównania DRd zawarto analizę wyników w zakresie MRD, którą przedstawiono także w AKL wnioskodawcy (Rozdz. 5.1.4). Wykazano istotną statystycznie przewagę schematu DRd nad Rd odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} (RR = 2,89 [2,09; 3,99]; NNT = 5 [4; 7]). Należy zaznaczyć, że analizowanie MRD jako wartościowego punktu końcowego w terapii szpiczaka plazmocytoowego zyskuje na znaczeniu dopiero od kilku lat. Brak danych dla MRD w badaniu SWOG S0777 wynika prawdopodobnie z tego, że jest to badanie z 2017 roku, a więc okresu, kiedy analiza MRD nie była jeszcze powszechna.</p>
<p>Rozdz.4. 1.3.2; str. 27</p>	<p><i>Dotyczy: kwalifikacji do badania MAIA i SWOG S0777 pacjentów z brakiem lub obecnością istotnych schorzeń współistniejących</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: W przedstawionych w AWA ograniczeniach AKL zawarto informację, że kryteria kwalifikacji badania MAIA obejmują „brak istotnych schorzeń współistniejących”. Należy tutaj jednak doprecyzować, że do badania MAIA włączano pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, przy czym brak kwalifikacji do ASCT był definiowany jako: wiek ≥ 65 lat lub obecność chorób współistniejących, które mogą mieć negatywny wpływ na tolerancję wysokodawkowej chemioterapii i autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Tym samym w badaniu MAIA mogli brać udział pacjenci ze schorzeniami współistniejącymi – takimi, które uniemożliwiały procedurę ASCT, ale nie stanowiły przeszkody do standardowego leczenia szpiczaka. Z kolei w badaniu SWOG S0777 kryterium włączenia spełniali zarówno pacjenci niekwalifikujący się, jak i kwalifikujący się do ASCT, lecz nie planujący się poddać tej procedurze w najbliższym czasie – była to więc populacja, w której pacjenci charakteryzowali się zarówno obecnością schorzeń współistniejących jak ich brakiem. Różnice w populacjach pacjentów z badania MAIA i SWOG S0777 zostały szczegółowo opisane w AKL (Rozdz. 4.2 AKL).</p>

<p>Rozdz.4. 1.3.2; str. 27; Rozdz. 4.3.; str. 42</p>	<p><i>Dotyczy: kwalifikacji do badania MAIA i SWOG S0777 pacjentów z różnym stanem sprawności wg ECOG</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: W ramach ograniczeń AKL wskazano na występowanie rozbieżności pomiędzy kryteriami włączenia pacjentów w zakresie stanu sprawności wg ECOG tj. odpowiednio ECOG 0–2 w badaniu MAIA i ECOG 0–3 w badaniu SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że powyższe rozbieżności nie mają istotnego wpływu na wyniki i wnioski z AKL, gdyż zaledwie 4% i 3% pacjentów otrzymujących odpowiednio VRd i Rd w ramach badania SWOG S0777 charakteryzowało się stanem sprawności ECOG równym 3. Pozostali pacjenci z badania SWOG S0777 cechowali się stanem sprawności 0–2. Bardzo niewielka liczba pacjentów w badaniu SWOG S0777 będących w gorszym stanie sprawności niż populacja opisana we wnioskowanym w programie lekowym nie wpływa na ogólną ocenę skuteczności ocenianej interwencji.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.1, Tabela 24, Tabela 25; str. 34, Rozdz.1 1; str. 68,</p>	<p><i>Dotyczy: podsumowania analizy skuteczności dla porównania DRd vs VRd</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: W rozdz. 11 na stronie 68, w części dotyczącej skuteczności klinicznej i praktycznej w pierwszym zdaniu trzeciego akapitu wskazano, że porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie DRd w porównaniu z VRd. Jednocześnie w ostatnim zdaniu tego samego akapitu zawarto sprzeczną wobec ww. zdania informację, że nie wykazano istotnej statystycznie przewagi w wynikach skuteczności PFS pomiędzy schematem DRd a VRd. Niemniej dostępne dowody kliniczne, opisane krótko poniżej, wskazują na przewagę DRd nad VRd odnośnie do PFS.</p> <p>W AKL ujęto wyniki porównania pośredniego DRd vs VRd obejmujące różne populacje, dla których wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do PFS są spójne (HR 0,72–0,76), natomiast w części przypadków oscylują wokół granicy istotności statystycznej. W AKL ujęto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populację obejmującą wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania SWOG S0777 z cenzurowaniem wg EMA, która stanowiła podstawę rejestracji schematu VRd przez EMA; w tej populacji wykazano znamienne statystycznie przewagę DRd nad VRd odnośnie PFS (HR = 0,72 [0,54; 0,96], str. 61 AKL), • populację obejmującą wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania SWOG S0777 z cenzurowaniem wg protokołu SWOG S0777; w tej populacji wykazano wynik na granicy istotności statystycznej (HR = 0,76 [0,58; 1,01]; str. 61 AKL) • populację obejmującą wszystkich pacjentów zrandomizowanych i kwalifikujących się do badania SWOG S0777 (populacja nie obejmowała 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd, którzy nie zostali zakwalifikowani do badania ze względu zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych); w tej populacji także wykazano wynik na granicy istotności statystycznej (HR = 0,74 [0,55; 1,01], str. 61 AKL). <p>W AKL (str. 31–32) po przeprowadzeniu pogłębionej analizy homogeniczności badań MAIA i SWOG S0777 wskazano, że wnioskowanie dla porównania DRd vs VRd opierano przede wszystkim na wynikach dla pierwszej z wymienionych powyżej populacji z badania SWOG S0777 obejmującej wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania wg cenzurowania EMA. Jak wspomniano też</p>

	<p>powyżej, była to populacja, na której opierała się ocena i rejestracja schematu VRd przeprowadzona przez EMA dla populacji pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT.</p> <p>Wyniki obejmujące pozostałe ww. populacje przedstawiono w AKL dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości. W AWA (Rozdz. 4.2.1.1 str. 34) przytoczono natomiast tylko wyniki porównania pośredniego dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów zrandomizowanych i kwalifikujących się do badania SWOG S0777 (populacja mITT) pochodzące z analizy wrażliwości z AKL, nie przedstawiono natomiast wyników uwzględniających populację rejestracyjną analizowaną przez EMA (opisane krótko powyżej i w AKL na str. 61).</p> <p>Podczas oceny porównania DRd ze schematem VRd warto także wziąć pod uwagę wyniki przedstawione w piśmie z uzupełnieniem do zlecenia 48/2023¹ porównania pośredniego z dostosowaniem opublikowanym po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (abstrakt konferencyjny Durie 2023²). W ramach porównania pośredniego (ang. <i>anchored indirect treatment comparison</i>) DRd vs VRd poprzedzonego dostosowaniem charakterystyk pacjentów metodą <i>propensity score reweighting</i> (m.in. kryteriów kwalifikacji do badań, wieku, płci, stadium zaawansowania wg ISS, stanu sprawności wg ECOG) z badania MAIA i SWOG S0777 uzyskano znamienną statystycznie przewagę DRd nad VRd odnośnie PFS (HR = 0,60 [0,39; 0,90]). Wyniki uzyskane w opublikowanym porównaniu pośrednim, uwzględniające dostosowanie populacji, wskazują na jeszcze wyższe korzyści ze stosowania DRd w porównaniu z VRd niż wyniki porównania pośredniego przeprowadzone metodą Büchera zaprezentowane w AKL (HR = 0,60 w Durie 2023 vs HR = 0,72–0,76, str. 61 AKL).</p> <p>¹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/048/AW/048_AW_OT.423.1.21.2023_Darzalex_Odpowiedz_minimalne.pdf</p> <p>²Durie BG, Kumar S, Ammann EM, Fu AZ, Kaila S, Lam A, Usmani SZ, Facon T. (2023) Adjusted indirect treatment comparison of progression-free survival (PFS) associated with DRd and VRd based on MAIA and SWOG S0777 individual patient-level data. JCO 41(16_suppl):8037–8037</p>
<p>Str. 52, Str. 53 rozd. 5.4, Str. 59, Str. 60</p>	<p><i>Dotyczy: zmiany kategorii refundacyjnej lenalidomidu</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>W analizie uwzględniono kategorię refundacyjną dla lenalidomidu (LEN) aktualną na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, faktycznie w związku ze zmianą kategorii refundacyjnej, która miała miejsce krótko po złożeniu wniosku zmianie uległy również koszty monitorowania terapii schematami Rd i VRd. Nie uległy wówczas zmianie wysokości limitu finansowania poszczególnych opakowań LEN.</p> <p>Należy zaznaczyć, że od momentu refundacji leków generycznych dla LEN (maj 2022 r.) koszty terapii LEN nastąpiły istotnemu obniżeniu, co miało związek przede wszystkim ze znaczącym obniżeniem kosztu jednostkowego substancji czynnej. Zmiana kategorii refundacyjnej od stycznia 2023 r. skutkowałą dodatkowo obniżeniem kosztu monitorowania leczenia, jednak skala tej obniżki jest nieporównywalnie mniejsza niż spadek ceny jednostkowej substancji. W tym miejscu warto zwrócić uwagę, że spodziewając się szybkiej erozji ceny LEN, w analizie podjęto działania mające na celu jak najlepsze odzwierciedlenie rzeczywistego spadku kosztu substancji. W konsekwencji, kosztu leku nie oparto na obowiązującym w momencie składania wniosku limicie finansowania (5,56 zł /mg) ani na danych z najnowszego wówczas komunikatu DGL (7,48 zł/mg), ale uwzględniono najnowsze (na ówczesny moment) przetargi wskazujące, że skala obniżki kosztu jednostkowego substancji jest znacznie wyższa niż wskazują dane NFZ i MZ – średnia</p>

cena jednostkowa z przetargów wynosiła wówczas 0,92 zł /mg. Zbliżony poziom kosztu za mg raportowano w danych NFZ dopiero w komunikatach opublikowanych w czerwcu i lipcu 2023 r., gdzie cena jednostkowa LEN wyniosła 1,20 zł (za kwiecień 2023 r.) i 0,54 zł (za maj 2023 r.), co pokazuje, że przyjęta w analizie cena LEN trafnie odzwierciedliła koszt terapii z kilkumiesięcznym wyprzedzeniem. W związku z powyższym podkreślić należy, iż **biorąc pod uwagę brak zmian w zakresie limitu finansowania LEN i przyjęcie kosztów z przetargów, koszt terapii DRd nie uległ zmianie po zmianie kategorii odpłatności LEN.**

W kontekście przyjętych założeń odnośnie do ceny substancji dla terapii LEN, należy stwierdzić, że uwzględnienie kosztu monitorowania w oparciu o ryczałt dla programu lekowego B.54 zamiast świadczenia z katalogu chemioterapii skutkuje minimalnym przeszacowaniem kosztu komparatorów w porównaniu do skali unikniętego przeszacowania dzięki dogłębnej analizie i predykcji przyszłych kosztów substancji LEN. **W ujęciu liczbowym, roczny koszt terapii LEN wynikający z przyjętych w analizie założeń wyniósł 9 650 zł (uwzględniając cenę leku z przetargów na poziomie 0,92 zł/mg i monitorowanie w programie lekowym na poziomie 3350 zł rocznie), podczas gdy przyjęcie kosztu leku zgodnie z dostępnymi w momencie składania wniosku danymi NFZ/MZ (5,56 zł/mg) i monitorowania na podstawie katalogu chemioterapii (1622,40 zł rocznie) skutkowałoby kosztem 39 700 zł, a więc ponad 4-krotnym przeszacowaniem kosztu terapii komparatorem.**

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 10.02.2023 r., **od 1.01.2023 r. znacznej obniżce uległ również ryczałt za monitorowanie leczenia w programie B.54 (z 3350 zł rocznie na 2590 zł w 1. roku i 768 zł w kolejnych latach terapii).** Obniżka ta z oczywistych względów nie została uwzględniona w przedłożonych analizach – w momencie składania wniosku nie opublikowano jeszcze wspomnianego Zarządzenia, choć można było przypuszczać, że wprowadzane od stycznia 2023 r. kompleksowe zmiany w programie B.54 przełożą się również na wysokość ryczałtu za diagnostykę w programie. Nowy ryczałt, choć opublikowany w dniu 10.02.2023 r., obowiązywał od 1.01.2023 r., a więc od tego samego dnia jak zmiana kategorii refundacyjnej dla LEN. **W konsekwencji, analizując kwestię kosztów monitorowania w sposób kompleksowy, należy zauważyć, że przyjęte w analizie założenia odzwierciedlały stan faktyczny obowiązujący w dniu składania wniosku, przed wprowadzeniem kompleksowych zmian w zakresie finansowania terapii w szpiczaku plazmocytowym. Uwzględnienie niższego kosztu monitorowania LEN przy zachowaniu dotychczasowego kosztu monitorowania w programie dla schematu DRd nie spełniałoby rzeczywistego stanu refundacji na dzień 1.01.2023 r. – stan ten znany był dopiero w lutym 2023 r.**



<p>W świetle powyższych spostrzeżeń należy podkreślić, że zastosowane założenia pozwoliły na wiarygodne oszacowanie kosztu leków w schematach z LEN i spójne podejście w zakresie kosztów monitorowania,</p>					

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* 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

Numer*	Uwagi

⁶ 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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