



AMGEN Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa  
Tel: +48 22 581 30 00  
Fax: +48 22 581 30 01  
www.amgen.pl

Warszawa

**Pan dr n med.**  
**Roman Topór-Mądry**  
**Prezes Agencji Oceny Technologii**  
**Medycznych i Taryfikacji**  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

**Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w [REDACTED]  
[REDACTED] – lek Kyprolis, zlecenie nr 58/2023 w BIP Agencji**

*Szanowny Panie Prezesie,*

W nawiązaniu do pisma [REDACTED], odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktów leczniczych:

- **Kyprolis (carfilzomibum), 60 mg, 1 fiol. proszku do sporządzania roztworu do infuzji, kod GTIN 05909991256388,**
- **Kyprolis (carfilzomibum), 10 mg, 1 fiol. proszku do sporządzania roztworu do infuzji, kod GTIN 05909991298463,**
- **Kyprolis (carfilzomibum), 30 mg, 1 fiol. proszku do sporządzania roztworu do infuzji, kod GTIN 05909991298470,**

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

**W odpowiedzi na uwagi dotyczące wyboru komparatorów proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

**Uwaga 1)**

W analizach problemu decyzyjnego i klinicznej wskazano zakres technologii opcjonalnych, rozumianych jako DRd, KRd, PVd (preferowane) oraz DVd, IRd i Kd (dodatkowe) w co najmniej II linii oraz EloPd i Pd od co najmniej III linii leczenia. W wyborze tym pominięto finansowane u pacjentów schematy Vd i Rd (w ramach chemioterapii) oraz finansowany od lipca 2023 roku schemat IsaPd (uwaga dodatkowa), co nie spełnia wymogów określonych przez § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia. Należy zaznaczyć, że analizy finansowe wnioskodawcy (analiza ekonomiczna i wpływu na budżet) uwzględniają wyłącznie Kd, DVd i PVd. Wobec powyższego należy uznać brak wymaganych porównań w zakresie brzmienia § 3-6 Rozporządzenia.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Opisane powyżej schematy leczenia stanowiły technologie opcjonalne rozpatrywane jako potencjalne komparatory w analizie Problemu Decyzyjnego (APD). Technologie wskazane w przedmiotowym piśmie wybrano na początkowym etapie i wskazano je w oparciu o algorytmy leczenia opublikowane i opracowane przez ekspertów Polskiej Grupy Szpiczakowej, przygotowane przez specjalistów hematologów na podstawie międzynarodowych i polskich zaleceń dotyczących leczenia szpiczaka i innych dyskracji plazmocytowych, uzupełnione o kryteria refundacyjne w warunkach polskich. W dalszej części APD podjęto bardziej szczegółowe rozważania (str. 116-120 APD). Ostatecznie w APD, kierując się zapisami proponowanego i obowiązującego programu lekowego oraz wytycznymi klinicznymi **jako potencjalne komparatory wskazano schematy: Kd, DVd, PVd, DRd, KRd, EloPd, Pd oraz przytoczone przez AOTMiT schematy Vd i Rd**, uwzględnione w przedłożonych analizach celem oceny możliwości stworzenia wiarygodnej sieci porównania pośredniego.

Wymienione powyżej komparatory zostały wskazane następnie także w analizie klinicznej (AKL), gdzie została podjęta próba porównania ocenianego schematu KDd z nimi. W ramach przeglądu systematycznego opisanego szczegółowo w AKL zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją, które porównywało schemat KDd z potencjalnym komparatorem – badanie *CANDOR*, które bezpośrednio porównywało schemat KDd ze Kd. Nie odnaleziono badań *head-to-head* z pozostałymi schematami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie. Należy zauważyć, że na kwestię braku badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów ze schematem KDd wskazują wyniki dostępnych analiz HTA np. analizy *Haute Autorité de Santé*. W ramach oceny przeprowadzonej w 2021 r. eksperci HAS stwierdzili, że ze schematami DVd i PVd, niezawierającymi lenalidomidu, możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego, natomiast nie ma danych porównawczych ze schematami trójlekowymi zawierającymi lenalidomid (np. KRd, DRd, IRd) (*HAS 2021*).

Z uwagi na powyższe w ramach AKL, zgodnie z zaplanowanymi w PICOS kryteriami włączenia badań identyfikowano porównania pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) dla KdD vs DVd oraz PVd. Metoda MAIC pozwala na bardziej wiarygodne porównanie pośrednie wybranych interwencji, gdyż umożliwia zmniejszenie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w istotnych charakterystykach wejściowych, mających duży wpływ na analizowany efekt. Dodatkowo, poszukiwano również badań umożliwiających w teorii utworzenie klasycznej sieci porównania pośredniego, (KdD versus DVd oraz PVd), jednak szereg zidentyfikowanych ograniczeń (heterogeniczności populacji analizowanych badań, w szczególności pod względem liczby pacjentów otrzymujących wcześniej bortezomib oraz liczby pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie bortezomibem, różnice w czasie stosowania składników poszczególnych schematów – np. do progresji lub przez określoną liczbę cykli, mała liczba badań oceniających daną interwencję w sieci) obniżał wiarygodność takiego porównania, w związku z czym, przy dostępności bardziej wiarygodnych analiz MAIC, odstąpiono od jego przeprowadzenia.

Wszystkie rozważane w APD i AKL komparatory były również komparatorami rozważanymi w ramach Analizy Ekonomicznej (AE, str. 18-20), jednak kierując się wytycznymi praktyki klinicznej oraz dostępnością i wiarygodnością danych porównawczych, ocenionymi na etapie APD i AKL, **jako podstawowe komparatory wybrano schematy Kd, PVd i DVd.**

Autorzy raportu mając na uwadze opinię AOTMiT powtórnie przeanalizowali dobór komparatorów dla ocenianego schematu KdD w populacji wnioskowanej. Zgodnie z obowiązującą wykładnią za komparator należy uznać przede wszystkim technologię opcjonalną refundowaną i stanowiącą rzeczywistą praktykę kliniczną w momencie złożenia analiz:

- „porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, z inną technologią opcjonalną” (MZ 08/01/2021);
- „informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku co najmniej w zakresie [...] poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych” (MZ 08/01/2021);
- „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka” (AOTMiT 2016).

Podsumowując, wybór komparatorów przyjęty w raporcie HTA dla leku Kyprolis (schemat KdD) należy uznać za uzasadniony i zgodny z wymaganiami minimalnymi. Ponadto, schemat IsaPd nie stanowi właściwego komparatora z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych w momencie złożenia analiz – nie stanowił on więc istniejącej praktyki w tamtym momencie. Ponadto należy zwrócić uwagę na brak możliwości wiarygodnego porównania schematu KdD vs IsaPd, co omówiono szczegółowo poniżej.

Schemat IsaPd objęty jest finansowaniem ze środków publicznych od 1 lipca 2023 r., a więc po dacie złożenia wniosku. Finansowaniem leczenia tym schematem objęci są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2), u których 1) stosowano uprzednio

co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) brak jest oporności na leczenie pomalidomidem; 4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem izatuzumabu szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała; 5) bezwzględna liczba neutrofilii  $\geq 1 \times 10^9$ /l; liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9$ /l (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej). Wnioskowany program lekowy zakłada finansowanie leczenia schematem KdD u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2), z LEVEF  $\geq 40\%$ , u których była zastosowana wcześniej co jeden, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia.

Analizując zakres wskazania refundacyjnego i rejestracyjnego, schemat IsaPd mógłby być więc rozpatrywany jako potencjalny komparator dla schematu KdD od co najmniej trzeciej linii leczenia. Również odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w sposób zbliżony pozycjonują omawiane schematy. Według wytycznych klinicznych rozpatrywany schemat KdD jest dedykowany głównie dla pacjentów z występującą opornością na lenalidomid (*IMWG 2021, NCCN 3.2023, EHA-ESMO 2021*) lub bortezomib (*SITC 2020, NCCN 3.2023, EHA-ESMO 2021*) lub oba te leki (*EHA-ESMO 2021*). Wnioskowany program lekowy nie precyzuje jednak kryterium odnośnie wcześniej stosowanego leczenia z wyjątkiem wykluczenia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia. Z kolei schemat IsaPd dedykowany jest chorym po dwóch wcześniejszych liniach leczenia (*NCCN 3.2023, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, PGSz 2022*), przy czym w wytycznych zastrzeżono, że rekomendacja odnosi się do pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem i bortezomibem (*IMWG 2021, EHA-ESMO 2021, NCCN 3.2023*) lub opornych na lenalidomid i wrażliwych na terapię inhibitorem proteasomów (*EHA-ESMO 2021*).

Jak zaznaczono w analizie weryfikacyjnej AOTMiT prowadzonej w związku z oceną schematu IsaPd w ramach obecnie refundowanego wskazania do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne *ICARIA-MM*. Badanie to dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izatuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IsaPd) w porównaniu z terapią pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji. Jak podkreślono, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących IsaPd ze schematami Kd oraz PVd. Nie odnaleziono także badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla porównań IsaPd vs DVd, IsaPd vs Kd oraz IsaPd vs PVd poprzez wspólny komparator – schemat Pd (*AWA Sarclisa 2022*). W analizie klinicznej oraz ramach uzupełnienia do wnioskowanych analiz dla IsaPd przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie mające na celu ocenę możliwości przeprowadzenia prostego zestawienia (*naïve comparison*) badań oceniających schemat IsaPd vs DVd, IsaPd vs PVd oraz IsaPd vs Kd, w ramach której przeprowadzono również ocenę homogeniczności danych (*AKL Sarclisa 2022, AKL Sarclisa 2022a*). Jak wskazano w analizie weryfikacyjnej w komentarzu analityków Agencji “Wnioskodawca

odnotował znaczą heterogeniczność pomiędzy badaniem dla wnioskowanego schematu IzaPD – ICARIA-MM i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów dodatkowych (DVD, KD i PVD) m.in. w zakresie populacji włączonej do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach”. (AWA Sarclisa 2022).

Na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego schematu KDd vs IsaPd wskazują również opublikowane wyniki przeglądów systematycznych m.in. uwzględniona w przedłożonej AKL publikacja *Mohyuddin 2021*. W przeglądzie tym poszukiwano danych z badań RCT dotyczących skuteczności leczenia w populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których wykształciła się oporność na lenalidomid. Na podstawie odnalezionych danych autorzy utworzyli dwie odrębne sieci porównania pośredniego: 1) porównującą schematy leczenia: KDd, DVd, PVD oraz Kd do schematu Vd oraz 2) porównującą schematy Pd, IsaPd i EloPd do deksametazonu, co potwierdza powyższe wnioskowanie.

<i>AOTMiT 2016</i>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  Dostępne online pod adresem: <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/">http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/</a>
<i>MZ 08/01/2021</i>	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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<i>HAS 2021</i>	Haute Autorité de Santé. KYPROLIS (carfilzomib) - Myélome multiple Avis sur les Médica-ments - z dnia 12 maja 2021 r. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266393/fr/kyprolis-carfilzomib-myelome-multiple">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266393/fr/kyprolis-carfilzomib-myelome-multiple</a>  Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.
<i>Mohyudin 2021</i>	Mohyuddin GR, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malik S, McClune B, Abdallah A. A System-atic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. Clin Lym-phoma Myeloma Leuk 2021; 21(7):489-496



AMGEN Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa  
Tel: +48 22 581 30 00  
Fax: +48 22 581 30 01  
www.amgen.pl

<i>AWA Sarclisa 2022</i>	<p>Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.46.2022</p> <p>Dostępne online pod adresem: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/087/AWA/87_AWA_OT.4231.46.2022_Sarclisa_IzaKd_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/087/AWA/87_AWA_OT.4231.46.2022_Sarclisa_IzaKd_BIP_REOPTR.pdf</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.</p>
<i>AKL Sarclisa 2022</i>	<p>Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Analiza kliniczna. Dostępne online pod adresem: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/087/AWA/87_AWA_OT.4231.46.2022_Sarclisa_IzaKd_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/087/AWA/87_AWA_OT.4231.46.2022_Sarclisa_IzaKd_BIP_REOPTR.pdf</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.</p>
<i>AKL Sarclisa 2022a</i>	<p>Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Uzupełnienie do analiz:</p> <p>Dostępne online pod adresem: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/087/AW/87_AW_OT.4231.46.2022_Sarclisa_IzaKD_odpowied%C5%BA_MW_1.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/087/AW/87_AW_OT.4231.46.2022_Sarclisa_IzaKD_odpowied%C5%BA_MW_1.pdf</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.</p>
<i>IMWG 2021</i>	<p>Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Dries-sen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Ha-rousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory</p>

	multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7. PMID: 33662288.
NCCN 3.2023	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2023 – December 8, 2022
EHA- ESMO 2021	Dimopoulos 2021: Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U, EHA Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 2021; 32(3): 309–322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014  Dimopoulos 2022: Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U; EHA Guidelines Committee ESMO Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org. Corrigendum to 'Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up': [Ann Oncol 2021; 32(3): 309-322]. Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):117.
PGSz 2022	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzej-czak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2022/2023.

**W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej i analizy ekonomicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

**Uwaga 2)**

**Analiza kliniczna zawiera porównanie head-to-head z jednym refundowanym komparatorem jakim jest schemat Kd. W badaniu klinicznym CANDOR1 oceniano schemat dawkowania inny niż ten we wnioskowanym programie lekowym (56 mg/m<sup>2</sup> BIW vs 70 mg/m<sup>2</sup> QW). Uzupełniając przedstawiono wyniki porównania pośredniego Leleu 20212 na podstawie danych z badań CANDOR i EQUULEUS przy użyciu modelu analizy uwzględniającej dopasowanie, wykorzystując metodę IPTW,**

wskazujące na równoważność terapeutyczną. Powyższe nie wypełnia jednak definicji wyższości w rozumieniu art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z czym analiza ekonomiczna powinna być uzupełniona o odpowiednie oszacowania i kalkulację urzędowej ceny zbytu (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

Nie można zgodzić się z interpretacją Agencji w odniesieniu do kwestii zachodzenia sytuacji opisanej w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W powyższym punkcie wyraźnie zapisano, że celowe skalkulowanie ceny urzędowej ceny zbytu leku wnioskowanego jest konieczne, tylko gdy analiza kliniczna „nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. Sformułowanie to ogólnie dotyczy substancji czynnej, a nie ściśle określonego schematu dawkowania. W związku z tym, czytając literalnie art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, w przypadku przedmiotowego wniosku dla leku Kyprolis w schemacie KdD, z racji dostępności badania z randomizacją bezpośrednio porównującego ten schemat z refundowanym schematem Kd (CANDOR), nie zachodzą opisane w tym artykule okoliczności. Co więcej, w analizach dla leku Kyprolis (w schemacie KdD) wykazano, że proponowany przez ekspertów klinicznych alternatywny schemat podawania, jest równoważny schematowi, który stosowano w rejestracyjnym badaniu klinicznym z randomizacją. W badaniu CANDOR chorzy otrzymywali schemat KdD, w którym karfilzomib podawano 2 razy w tygodniu w dawce 56 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (**56 mg/m<sup>2</sup> BIW**), w programie lekowym natomiast zapisano, że karfilzomib będzie stosowany raz w tygodniu w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (**70 mg/m<sup>2</sup> QW**). Różnice te nie powinny jednak wpływać na możliwość odniesienia wyników badania do wyników w populacji potencjalnie kwalifikowanej w programie lekowym – oba schematy podawania leku karfilzomib (raz w tyg. w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> oraz 2 razy w dawce 56 mg/m<sup>2</sup>) zostały porównane pośrednio w skorygowanej analizie IPTW (*Leleu 2021*), w której obserwowano zbliżoną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo obu schematów karfilzomibu – **stwierdzona została równoważność terapeutyczna obydwu schematów dawkowania tego leku** [przeprowadzona analiza miała na celu ocenę podobieństwa (*similarity*) pomiędzy dwoma schematami podawania leku karfilzomib, KdD]. Wnioski te wydają się oczywiste, gdyż różnica między oboma schematami jest stosunkowo niewielka – zmienia się nieco wielkość dawki, przy zmianie częstości podawania z dwóch na jeden raz w tygodniu, przy czym nie zmienia się droga poddania. Ma to znaczenie dla pacjentów, gdyż jednocześnie zmniejszając obciążenie wynikające z dawki leku (70 mg/m<sup>2</sup>/tydz. zamiast 2 x 56 mg/m<sup>2</sup>/tydz.) oraz częstości podań (1/tydz. zamiast 2/tydz.) zachowuje się skuteczność stosowanego schematu. Należy też nadmienić, że obydwa dawkowania leku Kyprolis (**56 mg/m<sup>2</sup> BIW vs 70 mg/m<sup>2</sup> QW**) są zarejestrowane do stosowania przez FDA (*FDA 2020*).

Często się zdarza, że schemat dawkowania w badaniu RCT stanowiącym podstawę do wykazania wyższości w ostatecznych zapisach rejestracyjnych ulega modyfikacjom, pojawiają się alternatywne schematy, związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, albo związane z różną odpowiedzią na leczenie, bądź obecnością chorób współistniejących, wreszcie alternatywne dawkowanie umożliwiające zmianę częstości





AMGEN Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa  
Tel: +48 22 581 30 00  
Fax: +48 22 581 30 01  
www.amgen.pl

podawania leków lub nawet drogę podania (postać podskórna vs dożylna). Pojawienie się możliwości alternatywnego, równoważnego klinicznie dawkowania technologii medycznej nie oznacza, że art. 13 nie jest spełniony, jeżeli **dostępne jest badanie RCT dla podstawowego sposobu w porównaniu z refundowanym komparatorem i udowodniono równoważność alternatywnych sposobów dawkowania.**

Warto zwrócić uwagę, że w przypadku daratumumabu, który jest składową wnioskowanej terapii opartej na karfilzomibie, miała miejsce podobna kwestia, jednakże rozstrzygnięta przez Agencję odmiennie, niż w stanowisku przytoczonym w przedmiotowym piśmie. W ramach Zlecenia 49/2021 ocenie Agencji poddany był wniosek dla leku Darzalex stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Wniosek dotyczył zarówno postaci dożylnej leku (w dawce 16 mg/kg m.c. i.v.), jak i podskórnej postaci (dawka 1800 mg s.c.). Należy zauważyć, że jedynie dla postaci i dawkowania formy dożylnej dowody kliniczne w postaci bezpośredniego porównania z wybranym komparatorem pochodziły z badania z randomizacją CASSIOPEIA (Moreau 2019), ale forma podskórna nie była ujęta w badaniu rejestracyjnym). W analizach dla daratumumabu dodatkowo nie przedstawiono dowodów (badanie RCT dla formy podskórnej vs komparator) wykazujących równoważność tych obu form podania i różnych dawek, w odróżnieniu od analiz dla schematu KdD i danych dla dawki 70 i 56. Co więcej, w odniesieniu do porównania formy podskórnej daratumumabu z dożylną, obecnie dostępnymi dowodami jest badanie III fazy COLUMBA (Mateos 2020), które dotyczy stosowania daratumumabu po pierwsze w monoterapii, po drugie jedynie u chorych od 3 linii leczenia, a więc tym bardziej nie odpowiadałoby wnioskowanej wówczas populacji pacjentów wcześniej nie leczonych.

Mimo powyższych ograniczeń dowodów bezpośrednio dla formy podskórnej, Analitycy Agencji w AWA wskazali, że „W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego porównującego wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**” (Rozdział 5.2.2., str. 48 AWA Darzalex, OT.4231.10.2021). Należy zauważyć, że w przypadku daratumumabu zmieniała się nie tylko wielkość dawki, ale także droga podania. Z tego względu wydaje się, że również w przypadku leku Kyprolis, stosowanego we wnioskowanym schemacie KdD, interpretacja art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej nie powinna być inna.

FDA 2020	FDA approves carfilzomib and daratumumab with dexamethasone for multiple myeloma. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-carfilzomib-and-daratumumab-dexamethasone-multiple-myeloma">https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-carfilzomib-and-daratumumab-dexamethasone-multiple-myeloma</a>
----------	--

	Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.
<i>Leleu 2021</i>	Leleu X, Beksac M, Chou T, Dimopoulos M, Yoon SS, Prince HM, Pour L, Shelekhova T, Chari A, Khurana M, Zhang J, Obreja M, Qi M, Oriol A, Siegel . Efficacy and safety of weekly carfil-zomib (70 mg/m(2)), dexamethasone, and daratumumab (KDd70) is comparable to twice-weekly KDd56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies. Leuk Lymphoma 2021; 62(2):358-367
<i>Moreau 2019</i>	Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394(10192):29-38 + suplement i protokół do badania.
<i>Mateos 2020</i>	Mateos M V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Clemens P L, Masterson T, Lantz K, O'Rourke L, Heuck C, Qin X, Parasrampur A, Yuan Z, Xu S, Qi M, Usmani S Z. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2020; 7(5):e370-e380.

**W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

**Uwaga 1)**

Uprzejmie proszę o przedstawienie rankingu CUR, a następnie urzędowych cen zbytu, przy których koszt stosowania technologii wnioskowanej jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatora o najniższym CUR. Rozporządzenie w aktualnym brzmieniu nie zezwala na zrównanie CUR w przypadku zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Uprzejmie proszę o przedstawienie cen wynikających z art. 13 ust. 3 UoR jako urzędowych cen zbytu, nie jako cen zbytu netto (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Jak wspomniano wcześniej, stwierdzona została równoważność terapeutyczna obu schematów dawkowania karfilzomibu w schemacie KdD (56 mg/m<sup>2</sup> BIW vs 70 mg/m<sup>2</sup> QW), które zresztą są zarejestrowane do stosowania przez FDA jako schematy alternatywne (FDA 2020). Oznacza to, że dostępne dowody kliniczne w postaci badania rejestracyjnego CANDOR, porównującego bezpośrednio terapię KdD, w której karfilzomib stosowano w schemacie 56 mg/m<sup>2</sup> BIW, są adekwatne również dla alternatywnego schematu podawania tego leku (70 mg/m<sup>2</sup> QW), ponieważ wykazano, że skuteczność karfilzomibu w obu przypadkach jest taka sama. Niemniej jednak, zdecydowano się przeprowadzić obliczenia wskazane przez Analityków Agencji.

W związku z tym w poniższej tabeli zaprezentowano wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

Ponieważ wyniki analiz dla leku Kyprolis stosowanego w schemacie KdD są ściśle związane z poziomem kosztów daratumumabu, zdecydowano się jednocześnie zaktualizować cenę jednostkową leku Darzalex. Na podstawie nowych publikowanych danych przetargowych obliczono zaktualizowaną cenę substancji czynnej daratumumab (produkt leczniczy Darzalex) w podaniu podskórnym.

Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	Cena brutto /jednostka	Cena brutto/mg
WSZSL/FZ-73/22 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH ORAZ CHEMIOTERAPII	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/662990">https://platformazakupowa.pl/transakcja/662990</a>	17.10.2022	Janssen	14 950,00 zł	8,3056 zł
LA.261.12.2023 Sukcesywne dostawy leków refundowanych - DARATUMUMABU M - LA.261.12.2023	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/746195">https://platformazakupowa.pl/transakcja/746195</a>	28.04.2023	Janssen	13 107,57 zł	7,2820 zł

Nowo przyjęta cena daratumumabu 1 fiol. a. 1 800 mg wynosi 13 107,57 zł (obniżenie o 12,3% względem ceny przyjętej w analizach złożonych z wnioskiem dla leku Kyprolis).

Tabela 1. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

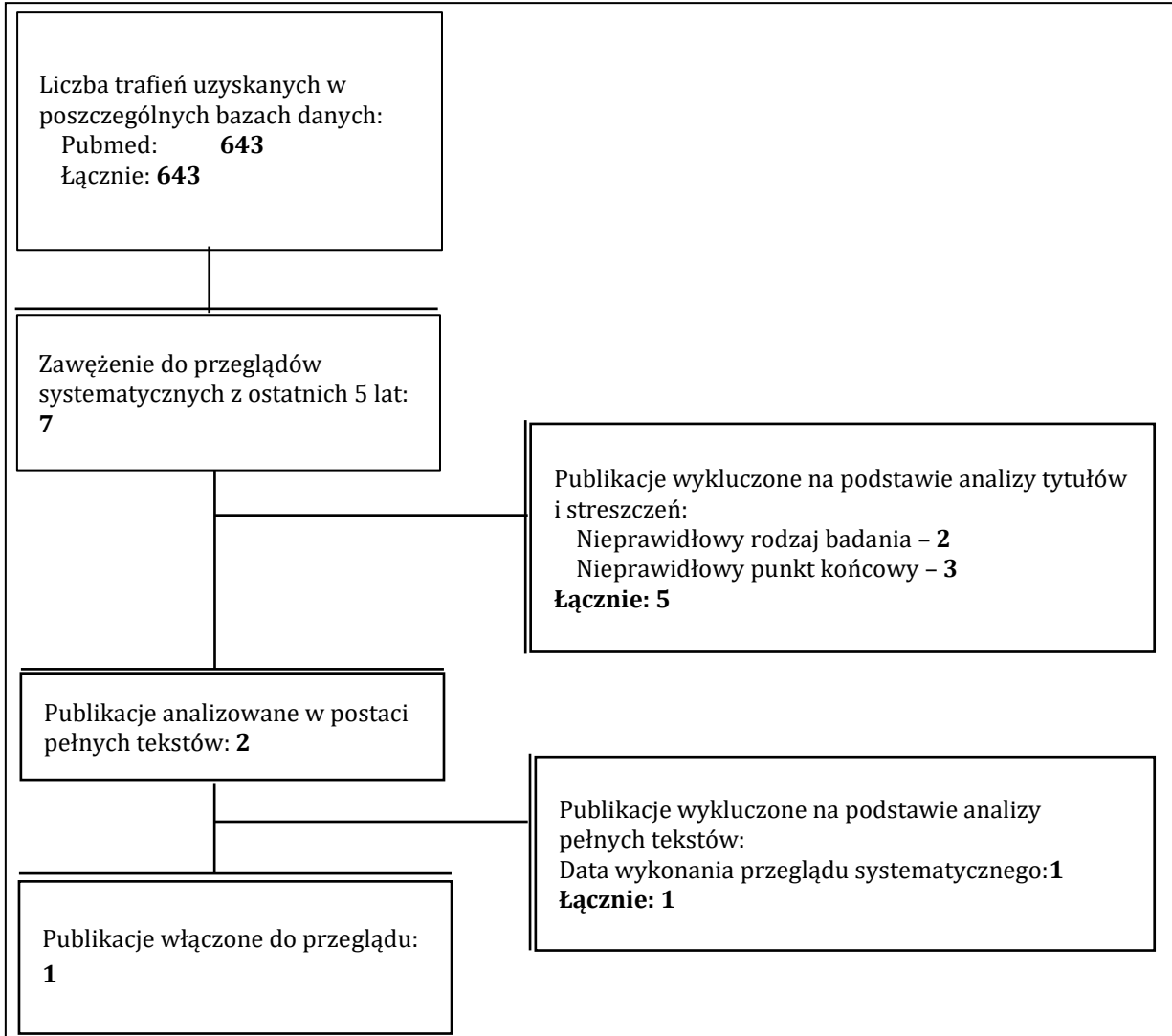
Punkt Rozporządzenia (§5. ust. 6.)	Obliczenia	Komentarz																
<p>1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;</p> <p>2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>3) kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.</p>	<p style="text-align: center;">[REDACTED]</p> <p>Zestawienie danych wykorzystanych do oszacowania współczynnika efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania:</p> <table border="1" data-bbox="566 772 1133 907"> <thead> <tr> <th></th> <th>QALY</th> <th>Koszty</th> <th>współczynnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kd</td> <td>3,135 QALY</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>DVd</td> <td>3,279 QALY</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>PVd</td> <td>3,189 QALY</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Terapia z najkorzystniejszym współczynnikiem koszty/efekty: <b>Kd</b>.</p> <p>Cena zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 [REDACTED]</p>		QALY	Koszty	współczynnik	Kd	3,135 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	DVd	3,279 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	PVd	3,189 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	<p>Patrz: Rozdział 12.1, Tabela 48 analizy ekonomicznej (poprzednia wartość)</p> <p>Oszacowania przeprowadzono na podstawie wyników opisanych w przedłożonej analizie ekonomicznej dla leku Kyprolis, stosowanego w schemacie KdD.</p> <p>Urzędowa cena zbytu Kyprolis [REDACTED]</p>
	QALY	Koszty	współczynnik															
Kd	3,135 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]															
DVd	3,279 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]															
PVd	3,189 QALY	[REDACTED]	[REDACTED]															
<p>Urzędowa cena zbytu Kyprolis [REDACTED]</p>																		

**Uwaga 2)**

W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono wymaganego diagramu selekcji publikacji obrazującego proces, w szczególności liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia w przeglądzie systematycznym badań użyteczności stanów zdrowia (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Rzeczywiście, omyłkowo w treści analizy nie zamieszczono odpowiedniego diagramu. Na poniższym diagramie przedstawiono obrazowo proces selekcji publikacji naukowych w trakcie przeglądu systematycznego badań użyteczności stanów zdrowia.



**W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

**Uwaga 1)**

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera właściwego oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. Przedstawiono szacunki na podstawie opinii eksperta nie uwzględniono jednak, że proponowane brzmienie wskazania dla wnioskowanego schematu KDd ogranicza populację z chorobą oporną lub nawrotową do pacjentów z wydolnością serca ocenioną w skali NYHA na I-II, brakiem przebytego zawału w ciągu ostatnich 4 miesięcy oraz brakiem zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca. Inne rozważane technologie*

opcjonalne poza karfilizomibem nie zawierają takiego ograniczenia (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizie załączonej do wniosku refundacyjnego dla leku Kyprolis nie uwzględniono powyższego kryterium w oszacowaniu populacji w sposób bezpośredni, a jedynie uznano, że obecność wszelkich dodatkowych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego uwzględniona jest w zakładanych udziałach schematu KDD, wpływających na finalną liczbę pacjentów rozpoczynających tę terapię w scenariuszu nowym. Zdecydowano jednak na wskazanie Analityków Agencji ponownie podjąć próbę oszacowania wpływu tego kryterium na liczebność populacji docelowej dla KDD.

Wykonano szybki przegląd literatury w celu odnalezienia danych źródłowych dotyczących liczebności pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy, z wydolnością serca ocenianą w skali NYHA na I-II oraz zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF >40%). W trakcie wyszukiwania nie odnaleziono jednak danych odnoszących się do pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy. Zamiast tego udało się zidentyfikować podobne dane dla populacji ogólnej, które wykorzystano w obliczeniach wg schematu przedstawionego w poniższej tabeli.

Parametr	Ludność	Odsetek pacjentów	Źródło
Liczebność osób dorosłych w Polsce (2018 r.)	32 534 202	-	Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 31 XII (GUS 2019)
Liczba chorych z HF	1 242 129	3,8%	Analiza problemów zdrowotnych – Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ (MZ 2021)
Zredukowana frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF ≤40%)	732 856	59,0%	Rejestr EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey, subp. PL (Zabojszcz 2013)
Klasa NYHA III-IV	228 333	25,8%	Badanie NATPOL 2011 (Puch-Walczak 2022)
Odsetek osób w populacji ogólnej z NYHA III-IV/ LVEF ≤40%)		<b>0,581%</b>	<b>Obliczenia własne</b>

Oszacowany odsetek pacjentów z najcięższą postacią niewydolnością serca, wykluczającą zastosowanie karfilzomibu oszacowano na <1% z populacji ogólnej i z jego udziałem skorygowano populację chorych na szpiczaka plazmocytozy, oszacowaną w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego. Poniżej przedstawiono skorygowane wyniki dla wariantu podstawowego analizy (z RSS), uwzględniając także obniżoną cenę daratumumabu.

Parametr	Wariant bez uwzględnienia korekty NYHA/LVEF	Wariant z uwzględnieniem korekty NYHA/LVEF
<b>Rok 2024</b>		
Liczebność populacji docelowej	■	■
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym	■	■
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym	■	■
Inkrementalne koszty ponoszone przez płatnika publicznego	■	■
<b>Rok 2025</b>		
Liczebność populacji docelowej	■	■
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym	■	■
Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym	■	■
Inkrementalne koszty ponoszone przez płatnika publicznego	■	■

Uwzględniona korekta została oszacowana na podstawie danych dla populacji ogólnej, które nie odnoszą się bezpośrednio do populacji pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy. W związku z tym nie można jednoznacznie stwierdzić, czy uwzględniona korekta poprawnie odnosi się do populacji, u której może zostać zastosowana wnioskowana interwencja. Niemniej jednak, jej uwzględnienie ma znikomy wpływ na przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet.

GUS 2019	Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 31 XII. Dostępne online pod adresem: <a href="https://stat.gov.pl/obszary-">https://stat.gov.pl/obszary-</a>
----------	--

	tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc- stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w- przekroju-terytorialnym-w-2018-r- stan-w-dniu-31-xii,6,25.html  Data ostatniego dostępu: 11.07.2023 r.
MZ 2021	Opracowanie na podstawie danych zamieszczonych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia na portalu <a href="http://analizy.mz.gov.pl/app/niewydolnoscserca">http://analizy.mz.gov.pl/app/niewydolnoscserca</a>  Data ostatniego dostępu: 11.07.2023
Puch-Walczak 2022	Puch-Walczak A, Bandosz P, Grodzicki T, et al. Prevalence of self-reported heart failure in the adult Polish population: results of the NATPOL 2011 study. Polish Archives of Internal Medicine. Published online January 4, 2022. doi:10.20452/pamw.16184
Zabojszcz 2013	Zabojszcz M, Ghrzegorzko A, Mirek-Bryniarka E. Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational Re-search Programme, The Heart Failure Pilot Registry. European Heart Journal, 2013; 34 (suppl 1): P2474.

**Uwaga 2)**

W związku z wykorzystaniem danych dotyczących liczebności populacji docelowej oraz struktury rynkowej z ankiety wypełnionej przez jednego eksperta klinicznego zgodnie z treścią § 8 pkt. 2 Rozporządzenia analizy muszą zawierać imiona i nazwiska autorów niepublikowanych ekspertyz i opinii.

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Wykorzystana w analizie wpływu na budżet ankieta została wypełniona przez prof. dr hab. n. med.

██████████.

**Dodatkowa uwaga Wnioskodawcy dotycząca zapisów programu B.54. leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0) oraz aktualizacji ceny substancji czynnej daratumumab.**

W związku ze znaczącą zmianą ceny substancji czynnej daratumumab wchodzącej w skład wnioskowanego schematu lekowego KdD zaktualizowano wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika publicznego w wariancie podstawowym.

Tabela 2. Wyniki analizy ekonomicznej (z RSS) – nowa cena daratumumabu (13 107,57 zł).

NIP 527-24-20-782; Regon 015609360; KRS 0000188441  
Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego  
Wysokość kapitału zakładowego 2 732 500,00 PLN  
Bank Handlowy S.A. w Warszawie nr konta 12 1030 1508 0000 0005 0366 1004



Kategoria	KDd	Kd	Inkrementalne	Zmiana [%]
Całkowite koszty (uwzgl. RSS)	████████	████████	████████	-10,5%
Uzyskane QALY	4,43	3,14	1,29	0,0%
ICUR [za QALY]	████████			-10,5%
	KDd	DVd	Inkrementalne	Zmiana [%]
Całkowite koszty (uwzgl. RSS)	████████	████████	████████	-0,0%
Uzyskane QALY	4,43	3,28	1,15	0,0%
ICUR [za QALY]	████████			-0,0%
	KDd	PVd	Inkrementalne	Zmiana [%]
Całkowite koszty (uwzgl. RSS)	████████	████████	████████	-12,4%
Uzyskane QALY	4,43	3,19	1,24	0,0%
ICUR [za QALY]	████████			-12,4%

Przyjęcie nowej ceny daratumumabu spowodowało obniżenie kosztów leczenia między 10,5% a 12,4% w zależności od ramienia terapii, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Kolejna tabela przedstawia oszacowane ceny progowe dla wszystkich prezentacji produktu leczniczego Kyprolis.

Tabela 3. Ceny progowe – nowa cena daratumumabu (13 107,57 zł).

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto			Progowa cena hurtowa brutto		
	Kd	DVd	PVd	Kd	DVd	PVd
Kyprolis®, 1 fiol. a 10 mg	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Kyprolis®, 1 fiol. a 30 mg	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Kyprolis®, 1 fiol. a 60 mg	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono w ramach odpowiedzi na poprzednią uwagę, wyżej w treści niniejszego dokumentu.



AMGEN Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa  
Tel: +48 22 581 30 00  
Fax: +48 22 581 30 01  
www.amgen.pl

**Dodatkowa uwaga Wnioskodawcy dotycząca uwzględnienia kryterium wyłączenia z programu lekowego przy braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia**

W aktualnie obowiązującym zapisie programu lekowego jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia.

W pierwotnie złożonym wniosku czas leczenia schematem KDd określało wystąpienie progresji choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia. W związku z tym, w pierwotnym programie lekowym mogli znajdować się także pacjenci ze stabilną postacią choroby (ang. stable disease, SD), oraz którzy nie uzyskali przynajmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia, ale u których nie wystąpiła progresja choroby.

W badaniu CANDOR stanowiącym główne źródło danych klinicznych dla leku Kyprolis w schemacie KDd nie wyróżniono informacji o liczebności pacjentów dotyczących stopnia odpowiedzi na leczenie. W związku z powyższym oszacowanie odsetka pacjentów, którzy zgodnie z kryteriami programu B.54. nie będą mogli kontynuować leczenia refundowanymi schematami oparto na danych z badania SPIRE (Stewart 2015), będącym głównym źródłem danych dla leku Kyprolis w schemacie KRd. Co najmniej częściową odpowiedź uzyskało 87% pacjentów, średni czas do uzyskania odpowiedzi w SPIRE w ramieniu KRd był krótki (1,6 mies.), a czas trwania odpowiedzi długi (mediana 28,6 mies.). W pierwotnym modelu ekonomicznym >6 cykli otrzymało 83% pacjentów. W oszacowaniu przyjęto założenie, że uwzględniane kryterium ma wpływ na zużycie i koszty związane ze zużyciem substancji czynnych we wszystkich rozważanych interwencjach (schematy KDd, Kd, DVd i PVd), z wyłączeniem deksametazonu. W materiałach dodatkowych (Supplementary Appendix) do publikacji Stewart 2015 zamieszczono wyniki PFS z badania SPIRE, w podziale na poziom odpowiedzi w grupie KRd (na koniec badania). W zaktualizowanym modelu ekonomicznym, w porównaniu z jego pierwotną wersją wykluczono więc pacjentów uzyskujących stabilizację choroby (SD) i minimalną odpowiedź (MR) po 6. cyklu leczenia. Zgodnie z kryteriami programu lekowego wykluczano pacjentów z progresją choroby po 2. cyklach leczenia. Ponieważ analogiczne dane dla czasu leczenia nie były dostępne, wspomniane krzywe PFS wykorzystano do oszacowania średniej liczby cykli karfilzomibu, która zostanie uniknięta w związku z nowym kryterium zakończenia leczenia w programie.

Rozkład poszczególnych poziomów odpowiedzi w rozważanych materiałach dodatkowych nie jest kompletny, dlatego w obliczeniach przyjęto korektę, tak aby odsetek pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie wynosił 87,1%, zgodnie z główną publikacją Stewart 2015, uzyskując następujące wartości: PD (progresja) – 3,1%, SD (choroba stabilna) – 3,1%, MR (odpowiedź minimalna) – 6,7%. ■





Uzyskane wartości pomnożono następnie przez oszacowane „uniknięte” cykle dla poszczególnych kategorii.

Supplementary Figure S4. Progression-Free Survival by Response Category, in the Carfilzomib Group

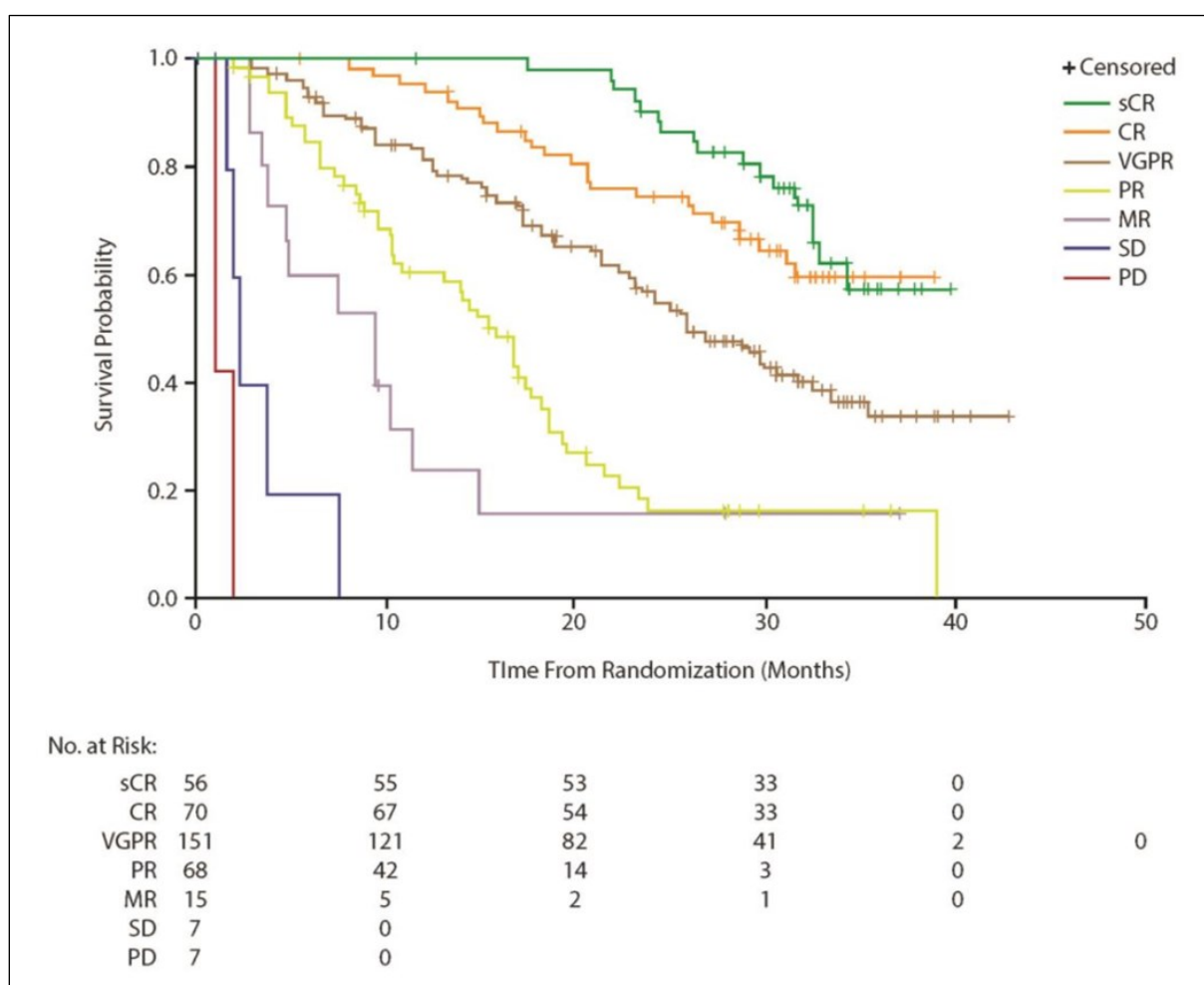


Tabela 4. Oszacowanie zużycia i oszczędności wynikających z wprowadzenia dodatkowego kryterium zakończenia terapii.












Poziom odpowiedzi	Przeskalowane udziały pacjentów z danym poziomem odpowiedzi	% pacjentów z PFS po 6 cyklu	średnia liczba dalszych cykli u odsetka pacjentów z PFS po 6 cyklu (max 18)	średnia liczba dalszych cykli (max 18) w przeliczeniu na całą populację leczonych
PD	3,1%			
SD	3,1%			
MR	6,7%			
PD+SD+MR				


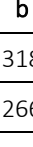

Tabela 5. Koszty dodatkowych cykli i oszczędność z redukcji cykli leczenia.

Poziom odpowiedzi	KDd		Kd	DVd		PVd	
	Karfilzomib	Daratumumab	Karfilzomib	Daratumumab	Bortezomib	Pomalidomid	Bortezomib
SD [zł]	19045	24270	10927	17337	344	13794	318
MR [zł]	19045	20289	10927	15915	344	13794	266
SD+MR [zł]	<b>7 038</b>	<b>7 550</b>	<b>4 038</b>	<b>5 900</b>	<b>127</b>	<b>5 098</b>	<b>99</b>
łącznie [zł]	<b>14 589</b>		<b>4 038</b>	<b>6 028</b>		<b>5 197</b>	

Z wykonanych obliczeń wynika, że średnia ważona oszczędność wynikająca z redukcji zużycia substancji w schematach KDd, Kd, DVd i PVd wynosi kolejno  w przeliczeniu na leczonego pacjenta. Uzyskaną wartość odjęto od całkowitych kosztów leczenia w ramieniu KDd modelu (szczegółowe obliczenia znajdują się w zakładce "6c\_dropout" modelu ekonomicznego).

W kolejnych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej oraz AWB w wariancie z nowo przyjętą ceną daratumumabu, z uwzględnieniem powyższej korekty.

Tabela 6. Wyniki analizy ekonomicznej – nowa cena daratumumabu, wariant z uwzględnieniem korekty.

Kategoria	KDd	Kd	Inkrementalne	Zmiana [%]
Całkowite koszty (uwzgl. RSS)				-13,9%
Uzyskane QALY	4,43	3,14	1,29	0,0%

Kategoria	KDd	Kd	Inkrementalne	Zmiana [%]
ICUR [za QALY]				-13,9%
	KDd	DVd	Inkrementalne	Zmiana [%]
Całkowite koszty (uwzgl. RSS)				-7,7%
Uzyskane QALY	4,43	3,28	1,15	0,0%
ICUR [za QALY]				-7,7%
	KDd	PVd	Inkrementalne	Zmiana [%]
Całkowite koszty (uwzgl. RSS)				-15,9%
Uzyskane QALY	4,43	3,19	1,24	0,0%
ICUR [za QALY]				-15,9%

Aktualizacja ceny daratumumabu wraz z wprowadzeniem korekty dotyczącej cykli leczenia spowodowały obniżenie wartości ICER o 13,9% w porównaniu ze schematem Kd, 7,7% ze schematem DVd oraz 15,9% ze schematem PVd.

Oszacowane nowe ceny progowe produktu Kyprolis dla każdej z wnioskowanych prezentacji przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Ceny progowe – nowa cena daratumumabu, wariant z uwzględnieniem korekty.

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto			Progowa cena hurtowa brutto		
	Kd	DVd	PVd	Kd	DVd	PVd
Kyprolis®, 1 fiol. a 10 mg						
Kyprolis®, 1 fiol. a 30 mg						
Kyprolis®, 1 fiol. a 60 mg						

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego uwzględniające zmianę ceny daratumumabu oraz 2 korekty: uwzględnienie braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia oraz odliczenie pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF >40%) i NYHA III-IV, przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Wyniki AWB – nowa cena daratumumabu, wariant z uwzględnieniem korekt (z RSS).

<b>Całkowite wydatki płatnika publicznego</b>
---



AMGEN Sp. z o.o.  
Villa Metro Business House  
ul. Puławska 145  
02-715 Warszawa  
Tel: +48 22 581 30 00  
Fax: +48 22 581 30 01  
www.amgen.pl

Parametr	Rok 1	Zmiana [%]	Rok 2	Zmiana [%]
Scenariusz nowy	██████████	-11%	██████████	-10%
Scenariusz istniejący	██████████	-11%	██████████	-10%
Inkrementalne (nowy- istniejący)	██████████	-12%	██████████	-12%

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji leku Kyprolis w schemacie KdD, przy założeniu uwzględnienia korekty 6. cykli oraz aktualnej ceny daratumumabu, związane będzie z dodatkowymi kosztami w wysokości ██████████ zł w pierwszym roku oraz ██████████ zł w drugim roku.