

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Koselugo[®]
(selumetynib) w ramach programu
lekowego: „Leczenie chorych
z nerwiakowłókniakami
splotowatymi w przebiegu
neurofibromatozy typu 1 (NF1
(ICD-10: Q85.0)” w odpowiedzi na
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie
OT.423.1.8.2023.2.AM

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, maj 2023

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.8.2023.2.AM I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

Ad. I.1.

UWAGA AOTMIIT:

Uwaga do całości analiz:

1. *Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ukończenia analiz: październik 2022 r., natomiast data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: marzec 2023 r.).*

Wyjaśnienie: Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów. Proszę również o aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej.

ODPOWIEDŹ INAR:

Wszystkie analizy farmakoekonomiczne zostały zaktualizowane i dostosowane do aktualnych zapisów projektu programu lekowego. Zaktualizowano również wyszukiwanie przeprowadzone w analizie klinicznej.

Z uwagi na zmiany w projekcie programu lekowego w marcu 2023 roku przedłożone analizy zostały zaktualizowane tak, aby w pełni odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów. Na prośbę Agencji zaktualizowano również wyszukiwanie przeprowadzone w analizie klinicznej. Analizy z zaimplementowanymi zmianami znajdują się w osobnych plikach i zostały dołączone wraz z niniejszym dokumentem.

Ad. II.2.

UWAGA AOTMIIT:

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

2. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych Blank 2022¹, Fisher 2022², Polska Grupa Mięsakowa 2022³. Dodatkowo proszę o uwzględnienie wytycznych refundacyjnych PBAC 2022⁴ i CADTH 2023⁵ (draft), oraz wytycznych klinicznych ERN GENTURIS 2023⁶ opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące przyczyny nieuwzględnienia wskazanych pozycji literaturowych oraz dokonano stosownych uzupełnień w zakresie brakujących wytycznych: Blank 2022, Fisher 2022, Polska Grupa Mięsakowa 2022, ERN GENTURIS 2023 oraz rekomendacji refundacyjnych: PBAC 2022, CADTH 2023.

Wszystkie wymienione przez Agencję pozycje literaturowe tj. wytyczne praktyki klinicznej (Blank 2022, Fisher 2022, Polska Grupa Mięsakowa 2022, ERN GENTURIS 2023) oraz rekomendacje refundacyjne

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35788692/>

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35657359/>

³ https://journals.viamedica.pl/biuletyn_pto/article/view/89527

⁴ <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/selumetinib-Koselugo-PSD-November-2022>

⁵ <https://www.cadth.ca/selumetinib>

⁶ [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00547-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00547-8/fulltext), https://www.genturis.eu/l=eng/Assets/NF1-Guideline---ERN-GENTURIS_v1.16-Version9330.pdf

(PBAC 2022, CADTH 2023) zostały opisane w zaktualizowanej Analizie Problemu Decyzyjnego, odpowiednio w rozdziałach 2.9.1 oraz 2.9.2 (str. 33-38), gdzie opisano wytyczne praktyki klinicznej oraz 3.10 (str. 50-52), w którym przedstawiono rekomendacje refundacyjne.

Należy jednak zauważyć, że wytyczne Polskiej Grupy Mięsakowej z 2022 r. zawierają zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i kontroli neurofibromatozy typu 1 (NF1) i złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST) związanego z NF1. A zatem, prezentowane wytyczne nie dotyczą sytuacji klinicznej wnioskowanej populacji pacjentów określonej kryteriami włączenia proponowanego programu lekowego (APD, załącznik 9.1), w których wskazuje się na: „nieobecność transformacji złośliwej PN do złośliwego guza osłonek nerwów obwodowych (MPNST)”.

Natomiast wskazane przez Agencje wytyczne *Blank 2022, Fisher 2022, ERN GENTURIS 2023* oraz rekomendacje refundacyjne PBAC 2022, CADTH 2023 zostały opublikowane po dacie wyszukiwania zastosowanej w APD (*Blank 2022, Fisher 2022*) lub po dacie złożenia wniosku (*ERN GENTURIS 2023, PBAC 2022, CADTH 2023*).

Analiza problemu decyzyjnego z zaimplementowanymi zmianami znajduje się w osobnym pliku i została dołączona wraz z niniejszym dokumentem.

Ad. III.1.

UWAGA AOTMI:

W ramach analizy klinicznej (AKL):

1. *Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Ze względu na brak grupy kontrolnej we włączonym do analizy badaniu SPRINT, przedstawiono dodatkowe porównanie z wynikami badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby, które zostało przeprowadzone przez autorów badania SPRINT. Wnioskodawca nie przeprowadził natomiast oddzielnego wyszukiwania systematycznego, w celu zidentyfikowania dodatkowych danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby. Biorąc powyższe pod uwagę należy uzupełnić przegląd systematyczny w omawianym zakresie.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia oddzielnego systematycznego wyszukiwania dla NH. W ramach niniejszego pisma dokonano stosowanych uzupełnień w zakresie oddzielnego systematycznego wyszukiwania celem identyfikacji danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby.

Autorzy analiz Wnioskodawcy odstąpili od przeprowadzenia dodatkowego systematycznego wyszukiwania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby (NH), ponieważ autorzy włączonego do analizy badania SPRINT faza II podgrupa 1 (*Gross 2020*) przeprowadzili porównanie z kontrolą zewnętrzną (ang. *external control data*), w której uwzględniono dane z badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby (08-C-0079; NCT00924196). **Należy podkreślić, iż w powyższym porównaniu uwzględniono dopasowanie ze względu na wiek tj. pacjentów w kohorcie kontrolnej NH sparowano wg wieku.**

Badanie dotyczące NH (08-C-0079; NCT00924196) zawiera populację szerszą oraz charakteryzującą się heterogenicznością względem populacji uwzględnionej w badaniu SPRINT (szczegóły opisano w AKL update, rozdział 5.2, str. 94-96), np. pod kątem wieku oraz innych parametrów dotyczących stopnia zaawansowania choroby. A zatem, uwzględnienie wyników dla grupy NH pochodzących z innych publikacji, będzie obarczone większą heterogenicznością w zakresie populacji, wpływającą na obniżenie wiarygodności docelowego porównania z ocenianą interwencją. Najlepszym wyjściowym źródłem danych, które pozwolą porównać selumety nib względem NH będzie porównanie uwzględnione bezpośrednio we włączonym do analizy badaniu SPRINT.

Autorzy AKL mają jednak świadomość, że ww. zestawienie danych wyników z badania SPRINT faza II podgrupa 1 dla selumety nibu z kohortą zewnętrzną NH obarczone jest niepewnością ze względu na heterogeniczność

populacji pod względem innych parametrów takich jak: objętość guza, czy progresja choroby. Celem zminimalizowania wskazanej heterogeniczności przedstawiono dodatkową analizę porównawczą z dopasowaniem grup pacjentów PSA. Dopasowanie przeprowadzone dzięki *propensity score matching analysis* zrównoważyło wyjściowe charakterystyki pacjentów (m.in. zmienne towarzyszące mające znaczenie prognostyczne) pomiędzy grupami. Technika ta jest akceptowana zarówno przez Agencje rejestrujące produkty lecznicze (EMA, FDA), jak również wymieniana przez wytyczne AOTMiT, jako jedna z możliwych do zastosowania, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących dwie interwencje.

Mając na uwadze powyższe argumenty, autorzy analizy odstąpili od przeprowadzenia osobnego wyszukiwania dla naturalnego przebiegu choroby. Dowody uwzględnione w analizie Wnioskodawcy stanowią najlepsze dostępne źródło wnioskowania w zakresie SEL vs NH (podejście uwzględnione w AKL zostało zastosowane również w przypadku oceny przez inne Agencje: NICE, CADTH, PBAC, CADTH).

Z uwagi jednak na wskazaną prośbę Agencji o przeprowadzeniu oddzielnego systematycznego wyszukiwania, w celu zidentyfikowania dodatkowych danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby, poniżej przedstawiono systematyczne wyszukiwanie w omawianym zakresie.

W tym celu przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby tj. neurofibromatozy typu 1 u chorych z nerwiakówókniami splotowatymi. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania (badania pierwotne i wtórne) – naturalny przebieg choroby (Pubmed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Neurofibromatosis 1"[Mesh]	10,695
#2	neurofibromatosis 1 OR neurofibromatosis I OR neurofibromatosis type 1 OR neurofibromatosis type I OR type 1 neurofibromatosis OR type I neurofibromatosis	14,169
#3	NF1 OR NFI OR NF-1 OR NF-I	11,043
#4	von Recklinghausen Disease OR von Recklinghausen's Disease OR von Recklinghausens Disease OR Peripheral Neurofibromatosis OR Peripheral Neurofibromatoses OR Molluscum Fibrosum OR Watson Syndrome	15,209
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	22,280
#6	"Natural History"[Mesh]	854
#7	Natural history OR "NH study"	105,285
#8	#6 OR #7	105,285
#9	#5 AND #8	216

Data wyszukiwania: 09.05.2023 r.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych), w tym raportów/rekomendacji innych Agencji tj. EMA, NICE, CADTH, PBAC, CADTH oceniających zastosowanie selumetynybu w przedmiotowym wskazaniu.

Predefiniowane kryteria włączenia badań dla naturalnego przebiegu choroby (NF1 PN) zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla naturalnego przebiegu choroby (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych (od ≥ 3 do ≤ 18 r.ż.) z neurofibromatozą typu 1 (NF1) oraz objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi (PN). W przypadku brak dowodów dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano badania w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej*.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Brak: naturalny przebieg choroby (NH)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Nie dotyczy	-
Wyniki	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); ○ Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (BOR); ○ Odpowiedź całkowita (CR); ○ Odpowiedź częściowa (PR); ○ Choroba stabilna. ▪ Przeżycie bez progresji choroby (PFS); ▪ Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); ▪ Progresja choroby; ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Trwała odpowiedź na leczenie; ▪ Wskaźnik wzrostu PN; ▪ Jakość życia (np. PedsQL); ▪ Postrzeganie zmiany w związku z leczeniem wg GIC; ▪ Ocena nasilenia bólu (NRS 11; PII); ▪ Ocena funkcji motorycznych wg systemu PROMIS; ▪ Zakres ruchu (ang. <i>range of motion</i>); ▪ Ocena siły mięśni (MMT); ▪ Ocena zręczności manualnej; ▪ Ocena oszpeceń; ▪ 6-minutowy test marszu; ▪ Ocena funkcji: dróg oddechowych (badanie snu, testy czynności płuc), jelit/pęcherza moczowego (kwestionariusz dysfunkcji mikcji zgłaszany przez pacjenta) oraz okulistyki. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane wg CTCAE; ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach. 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Typ badań	Badania obserwacyjne	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim; ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

W wyniku zastosowanego wyszukiwania zidentyfikowano badanie dotyczące naturalnego przebiegu choroby: 08-C-0079, NCT00924196. Odnalezione publikacje pełnotekstowe do włączonego badania NH przedstawiono w tabeli poniżej (pominięto dane, które zostały uwzględnione w AKL update: rozdział 11.6.2 str. 186).

Tabela 3. Lista zidentyfikowanych publikacji do badania dotyczącego NH (08-C-0079, NCT00924196)

Badanie	Referencja
	Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, Steinberg SM, Dombi E, Widemann BC. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. <i>Neuro Oncol.</i> 2020 Sep 29;22(9):1368-1378. doi: 10.1093/neuonc/noaa053.
	Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, Goodwin A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Widemann BC. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. <i>Neuro Oncol.</i> 2018 Nov 12;20(12):1643-1651. doi: 10.1093/neuonc/noy067.
	Hou Y, Allen T, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Martin S, Baldwin A, Reda S, Gillespie A, Goodwin A, Widemann BC. Predictors of cognitive development in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. <i>Dev Med Child Neurol.</i> 2020 Aug;62(8):977-984. doi: 10.1111/dmcn.14489.
	Loucas C, Wolters P, Toledo-Tamula MA, Rhodes A, Baldwin A, Goodwin A, Widemann B, Martin S. Verbal learning and memory in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: Relationships with disease severity. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2022 May;38:7-12. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.03.004
	Meany H, Dombi E, Reynolds J, Whatley M, Kurwa A, Tsokos M, Salzer W, Gillespie A, Baldwin A, Derdak J, Widemann B. 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) evaluation of nodular lesions in patients with Neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas (PN) or malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2013 Jan; 60(1):59-64. doi: 10.1002/pbc.24212.
Badanie dotyczące NH (08-C-0079; NCT00924196)	Nguyen R, Dombi E, Akshintala S, Baldwin A, Widemann BC. Characterization of spinal findings in children and adults with neurofibromatosis type 1 enrolled in a natural history study using magnetic resonance imaging. <i>J Neurooncol.</i> 2015 Jan;121(1):209-15. doi: 10.1007/s11060-014-1629-5.
	Dagalakis U, Lodish M, Dombi E, Sinaii N, Sabo J, Baldwin A, Steinberg SM, Stratakis CA, Widemann BC. Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type I. <i>J Pediatr.</i> 2014 Mar;164(3):620-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.081.
	Hou Y, Wu X, Allen T, Toledo-Tamula MA, Martin S, Gillespie A, Goodwin A, Widemann BC, Wolters PL. Longitudinal association between executive function and academic achievement in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. <i>J Int Neuropsychol Soc.</i> 2023 Feb 8:1-11. doi: 10.1017/S1355617723000103.
	Hou Y, Wu X, Liu D, Martin S, Toledo-Tamula MA, Allen T, Baldwin A, Gillespie A, Goodwin A, Widemann BC, Wolters PL. Demographic and Disease-Related Predictors of Socioemotional Development in Children with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas: An Exploratory Study. <i>Cancers (Basel).</i> 2022 Dec 1;14(23):5956. doi: 10.3390/cancers14235956.
	Struempf KL, Watts ATM, Wolters PL, Tamula MA, Baldwin A, Widemann B, Martin S. Adolescents and young adults with neurofibromatosis type 1: A descriptive study of adaptive functioning. <i>Am J Med Genet A.</i> 2022 Feb;188(2):488-497. doi: 10.1002/ajmg.a.62544.
	Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, Dudley WN, Gillespie A, Widemann BC. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. <i>Am J Med Genet A.</i> 2015 Sep;167A(9):2103-13. doi: 10.1002/ajmg.a.37123.

Wskazane powyżej publikacje (najczęściej będące wtórnymi analizami retrospektywnymi wykorzystującymi określone podgrupy/subpopulacje pacjentów pochodzące z ogólnej populacji z badania dotyczącego NH) charakteryzują się m.in. heterogenicznością kliniczną względem populacji docelowej (np. w zakresie wieku oraz innych parametrów takich jak np.: objętość guza, czy progresja choroby), odmiennym celem badania (np. związek dojrzewania płciowego, a obciążenie chorobą), czy oceną odmiennych punktów końcowych niż w predefiniowanych kryteriach włączenia (np. czynniki demograficzne, predyktory społeczno-emocjonalne). Mając powyższe na uwadze, ww. zidentyfikowane publikacje do badania dotyczącego NH (08-C-0079; NCT00924196) nie stanowią dodatkowych danych możliwych do wykorzystania w AKL dla porównania SEL vs NH.

Ad. III.2.**UWAGA AOTMiT:**

2. *Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach charakterystyki badań: SPRINT, dla naturalnego przebiegu choroby (NH) oraz Widemann 2014 nie przedstawiono informacji dotyczącej stosowanego u pacjentów leczenia uzupełniającego (leki przeciwbólowe) wraz z jego szczegółową charakterystyką.

ODPOWIEDŹ INAR:

W ramach analizy efektywności klinicznej (AKL) dokonano stosownych uzupełnień w zakresie informacji dotyczącej stosowanego u pacjentów leczenia uzupełniającego (leki przeciwbólowe) wraz z jego szczegółową charakterystyką.

W ramach charakterystyki badań włączonych do przeglądu (AKL update, rozdział 11.6.1, 11.6.2 oraz 11.6.3): SPRINT (faza II podgrupa I), dla naturalnego przebiegu choroby (NH) oraz *Widemann 2014* przedstawiono wskazane przez Agencję dostępne informacje dotyczące stosowania u pacjentów leczenia uzupełniającego (np. leków przeciwbólowych) wraz z jego szczegółową charakterystyką (strony: 179-180; 187; 190). Analiza efektywności klinicznej z zaimplementowanymi zmianami znajduje się w osobnym pliku i została dołączona wraz z niniejszym dokumentem.

Ad. III.3.**UWAGA AOTMiT:**

3. *Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W charakterystyce badania dla naturalnego przebiegu choroby (NH) nie przedstawiono definicji punktu końcowego dotyczącego wystąpienia progresji choroby (str. 174 AKL).

ODPOWIEDŹ INAR:

W analizie efektywności klinicznej dokonano stosownych uzupełnień. W charakterystyce badania dla naturalnego przebiegu choroby (NH) przedstawiono definicję punktu końcowego dotyczącego wystąpienia progresji choroby.

W ramach charakterystyki badania dla naturalnego przebiegu choroby (AKL update, rozdział 11.6.2) przedstawiono definicję punktu końcowego dotyczącego wystąpienia progresji choroby (str. 187 w AKL update). Analiza efektywności klinicznej z zaimplementowanymi zmianami znajduje się w osobnym pliku i została dołączona wraz z niniejszym dokumentem.

Ad. III.4.**UWAGA AOTMiT:**

4. *Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono informacji o źródle finansowania włączonych do analizy badań wtórnych (str. 40-49 AKL).

ODPOWIEDŹ INAR:**W AKL przedstawiono informacje o źródle finansowania włączonych do analizy badań wtórnych (str. 40-50)**

Agencja zwraca uwagę, że w AKL nie przedstawiono informacji o źródle finansowania włączonych do analizy badań wtórnych. Powyższe informacje zostały zawarte w pierwszej kolumnie analizowanych przeglądów systematycznych (str. 40-50 AKL). Poniżej powtórnie, zgodnie z prośbą Agencji przedstawiono źródła finansowania włączonych badań wtórnych:

- *Anderson 2022*: brak zewnętrznego źródła finansowania;
- *Hwang 2022*: grant przyznany przez Ministerstwo Zdrowia Republiki Korei;
- *Roman 2022*: grant National Cancer Institute (NCI) ;
- *Solares 2021*: brak zewnętrznego źródła finansowania;
- *Sharawat 2022*: brak zewnętrznego źródła finansowania;

dotąd dodatkowo opracowanie wtórne (nie spełniające wymagań stawianych przeglądom systematycznym):

- *Metrock 2021*: brak zewnętrznego źródła finansowania.

Ad. III.5.**UWAGA AOTMIT:**

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

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wyników z badania SPRINT, dla dłuższego okresu obserwacji tj. dla daty odcięcia danych: 27.02.2021 r.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące przyczyny nieuwzględnienia tabelarycznego zestawienia danych dla dłuższego okresu obserwacji z badania SPRINT oraz dokonano stosownych uzupełnień. W analizie efektywności klinicznej przedstawiono w postaci tabelarycznej zestawienia wyników z badania SPRINT, dla dłuższego okresu obserwacji tj. dla daty odcięcia danych: 27.02.2021 r.

Wyniki z badania SPRINT dla dłuższego okresu obserwacji tj. dla daty odcięcia danych: 27.02.2021 r. uwzględnione w AKL pochodzą z abstraktów konferencyjnych *Gross 2021* oraz *Wolters 2022*. A zatem są to dane uzupełniające do wyników pochodzących z publikacji pełnotekstowej. Ponadto, ograniczenia liczby możliwych do zaprezentowania danych w ramach abstraktów powodują, że niektóre punkty końcowe zostały opisane jedynie w sposób opisowy. Mając powyższe na uwadze, autorzy analiz Wnioskodawcy powyższe dane przedstawili najczęściej w sposób opisowy.

Należy jednak zauważyć, iż w przypadku głównego punktu końcowego oceny skuteczności – tj. obiektywnego wskaźnika odpowiedzi ORR (AKL update, rozdział 4.3.1, str. 60), oceny stopnia nasilenia bólu wg NRS-11 (AKL update, rozdział 4.3.8.3, str. 74), oceny stopnia nasilenia bólu wg PII (AKL update, rozdział 4.3.8.4, str. 77), a także w przypadku oceny bezpieczeństwa (AKL update, rozdział 4.4.2, str. 91) wyniki dla wskazanego *cut-off* (tj. 27.02.2021) zostały przedstawione tabelarycznie.

Pomimo wskazanych argumentów, na prośbę Agencji dokonano stosownych uzupełnień bezpośrednio w AKL tj. w analizie efektywności klinicznej przedstawiono w postaci tabelarycznej zestawienia wyników z badania SPRINT, dla dłuższego okresu obserwacji tj. dla daty odcięcia danych: 27.02.2021 r. (rozdział 4.3 wraz z podrozdziałami). Analiza efektywności klinicznej z zaimplementowanymi zmianami znajduje się w osobnym pliku i została dołączona wraz z niniejszym dokumentem.

Ad. IV.6.

UWAGA AOTMiT:

W ramach analizy ekonomicznej (AE):

- 6. Analiza wrażliwości zawiera oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- a) W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Należy uwzględnić je w oszacowaniach analizy ekonomicznej.

ODPOWIEDŹ INAR:

Uwzględnienie spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych pozostaje bez wpływu na wyniki analizy ekonomicznej. W ramach odpowiedzi przedstawiono wariant obliczeń, w którym przyjmując maksymalny spadek użyteczności w roku pierwszym, otrzymano wzrost wartości współczynnika ICER o 0,26%.

Uwzględnienie spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych pozostaje bez wpływu na wyniki analizy ekonomicznej, dlatego nie zostało zaimplementowane w modelu ekonomicznym.

[Redacted text block]

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

b) Biorąc pod uwagę wiek początkowy pacjentów wchodzących do modelu (tj.: 10,3 lata) przyjęty w ramach analizy podstawowej dożywni, 100-letni horyzont czasowy jest nieuzasadniony. Bardziej właściwym podejściem jest przyjęcie oczekiwanej długości życia w tej grupie pacjentów. Zgodnie z AE wnioskodawcy: Neurofibromatoza typu 1 może być związana ze skróconą średnią oczekiwaną długością życia, APD: NF1 wiąże się ze skróceniem średniej długości życia o 8 do 15 lat zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, głównie z powodu nowotworów złośliwych i przyczyn sercowo-naczyniowych.

Z kolei w wytycznych Polskiej Grupy Mięsakowej 2022 wskazano, że pacjenci z NF1 są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego i żyją około 10–20 lat krócej niż populacja ogólna (...). Badanie aktów zgonu w Stanach Zjednoczonych wykazało, że osoby z NF1 żyły średnio 54,4 roku, a mediana wynosiła 59 lat – znacznie poniżej norm populacyjnych, które dla tego samego okresu wynosiły odpowiednio 70,1 i 74 lata.

W związku z powyższym proszę o uwzględnienie w ramach analizy podstawowej horyzontu czasowego odpowiadającego rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu.

ODPOWIEDŹ INAR:

W celu uwzględnienia w modelu całości efektów zdrowotnych długość horyzontu nie została ustalona w oparciu o średnią oczekiwaną długość życia bądź medianę przeżycia, lecz do momentu czasowego, w którym wszyscy lub prawie wszyscy pacjenci przechodzą do stanu terminalnego (zgon).

Zgodnie z Wytycznymi HTA „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. (...) W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywni.” W przypadku ocenianej interwencji różniące efekty zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia chorego (grupa pacjentów bez progresji choroby w ramieniu selumetynybu), dlatego przyjęto horyzont dożywni. W takiej sytuacji, w celu uwzględnienia w modelu całości efektów zdrowotnych, długość horyzontu nie jest ustalana w oparciu o średnią oczekiwaną długość życia bądź medianę przeżycia, lecz do momentu czasowego, w którym wszyscy lub prawie wszyscy pacjenci przejdą do stanu terminalnego (zgon). Ewentualne wydłużenie horyzontu poza ten moment pozostaje bez wpływu na wyniki analizy (brak dodatkowych kosztów i efektów zdrowotnych do naliczenia).

- c) *W analizie podstawowej w obliczeniach dotyczących zużycia leku uwzględniono liczbę wykorzystanych mg produktu łącznie. Należy zauważyć, że bardziej właściwe jest uwzględnienie w modelu danych o wydanych opakowaniach leku (pacjent będzie miał wydawany lek w opakowaniach a nie pojedyncze tabletki).*

ODPOWIEDŹ INAR:

Płatnik publiczny pokrywa koszty leczenia w oparciu o wykorzystaną część leku, tj. na podstawie liczby zużytych mg (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe). Uwzględnienie w modelu danych o wydanych opakowaniach leku byłoby niezgodne z przyjętą perspektywą analizy - płatnika publicznego (jak również dodatkowo rozpatrywaną perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta, gdyż pacjent nie ponosi kosztów leczenia).

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z późniejszymi zmianami) „Ilość podanego lub wydanego świadczeniobiorcy leku musi być zgodna z dawkowaniem określonym w opisie programu lekowego. Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu.” (§ 23 Ust. 5-6).

Wnioskowany program lekowy wskazuje na miligramy jako jednostki stosowane przy ustalaniu dawki leku. Płatnik publiczny pokryje koszty leczenia w oparciu o wykorzystaną część leku, tj. na podstawie liczby zużytych mg. Zatem uwzględnienie w modelu danych o wydanych opakowaniach leku byłoby niezgodne z przyjętą perspektywą analizy - płatnika publicznego (jak również dodatkowo rozpatrywaną perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta, gdyż pacjent nie ponosi kosztów leczenia).

- d) *W analizie podstawowej założono m.in., że rodzice i opiekunowie doświadczają takiego samego względnego spadku jakości życia jak ma to miejsce w przypadku pacjentów, co powoduje podwójne naliczanie wartości użyteczności w modelu (zarówno dla dzieci i rodziców). Należy zauważyć, że według rekomendacji NICE 2022 spadek użyteczności zastosowany wobec rodziców i opiekunów w analizie podstawowej był nieuzasadniony i wyższy niż wartości podane w literaturze (Komitet zaproponował alternatywne, znacznie niższe wartości), z kolei w modelu ocenianym przez PBAC nie uwzględniono spadku jakości życia w przypadku opiekunów. W związku z powyższym proszę o uwzględnienie w analizie podstawowej braku spadku użyteczności u opiekunów. Obecny wariant podstawowy może stanowić wariant analizy wrażliwości.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Model globalny jest zgodny z wytycznymi NICE, które rekomendują uwzględnienie spadku użyteczności opiekunów, jeśli jest on istotny w kontekście rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Dostosowując model do warunków polskich zdecydowano się pozostawić spadek użyteczności opiekunów w analizie podstawowej, mając na uwadze argumenty wskazujące na znaczący spadek jakości życia rodziców i krewnych pacjentów z nerwiakowłókniami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1. W związku z komentarzem AOTMiT w zaktualizowanej analizie ekonomicznej dodano wariant analizy wrażliwości zakładający brak spadku użyteczności u opiekunów.

Model globalny jest zgodny z wytycznymi NICE [1,2], które rekomendują uwzględnienie spadku użyteczności opiekunów, jeśli jest on istotny w kontekście rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Przygotowując model globalny, aby lepiej zrozumieć zakres wpływu neurofibromatozy typu 1 z nerwiakowłókniami splotowatymi (NF1 PN) na rodziców i rodziny chorych, skorzystano z opinii ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii i kilku krajów europejskich [3,4]. Eksperti kliniczni potwierdzili, że istnieje znaczny wpływ choroby na jakość życia opiekunów z następujących powodów:

- Cierpienie emocjonalne, ciągłe zmartwienie i niepokój doświadczane przez rodziców, zwłaszcza gdy ich dziecko ma niekontrolowany, trwały lub szybki wzrost guza i nie ma możliwości leczenia,

- Izolacja społeczna związana z oszczędzeniem i/lub ograniczeniami funkcjonalnymi ich dziecka z powodu PN,
- Stres i obciążenie psychiczne związane z zapewnieniem pomocy, w tym koordynacją i zarządzaniem wizytami u wielu specjalistów klinicznych, Opiekunowie odgrywają kluczową rolę w częstym monitorowaniu choroby, codziennym leczeniu objawów oraz zapewnianiu opieki osobom, które mają określone problemy poznawcze i behawioralne,
- Zakłócona aktywność społeczna oraz konieczność przerw w pracy.

Jeden z ekspertów klinicznych zauważył, że w niektórych przypadkach rodzice i rodziny mogą wydawać się bardziej dotknięte emocjonalnie, niż sami pacjenci. Informacje zwrotne od ekspertów klinicznych potwierdziły, że w analizie należy wziąć pod uwagę obciążenie opiekunów. Jednak, ponieważ obecnie nie ma bezpośrednich szacunków wpływu NF1 PN na jakość życia rodziców, ani nie zidentyfikowano danych specyficznych dla choroby w ramach przeglądu systematycznego literatury, w analizie przyjęto, że rodzice i opiekunowie doświadczają takiego samego względnego spadku jakości życia jak ma to miejsce w przypadku pacjentów.

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej czynniki oraz fakt, iż wnioskowaną populację stanowią pacjenci pediatryczni, dostosowując model do warunków polskich zdecydowano się pozostawić spadek użyteczności rodziców/opiekunów w analizie podstawowej, przy czym w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze z alternatywnymi założeniami dotyczącymi liczby opiekunów, czasu w którym utrzymuje się spadek użyteczności opiekunów oraz sposobu w jaki szacowny jest ten spadek (bezwzględny zamiast proporcjonalnego). W związku z komentarzem AOTMiT w zaktualizowanej analizie ekonomicznej dodano kolejny wariant analizy wrażliwości zakładający brak spadku użyteczności u opiekunów („liczba opiekunów = 0”), jednak wariant ten nie oddaje rzeczywistej sytuacji rodzin i opiekunów chorych pacjentów.

e) Ponadto w ramieniu BSC uwzględniono, że pacjenci wchodzą do modelu z postępującą chorobą i pozostają w stanie z progresją choroby do śmierci. Należy podkreślić, jak wskazano w AE, że mała grupa pacjentów otrzymująca BSC może jednak doświadczać spontanicznego zmniejszenia objętości guza. Zgodnie z wynikami publikacji Akshintala 2020 sytuacja taka miała miejsce u 10/113 pacjentów (8,8%). Ponadto w publikacji Gross 2022 wskazano, że prawdopodobieństwo 3-letniego PFS u pacjentów z badania naturalnego przebiegu choroby wynosi 15%. Biorąc powyższe pod uwagę w modelu należy uwzględnić, odsetek pacjentów, u których nie dochodzi do progresji w ramieniu BSC (stabilizacja choroby lub zmniejszenie objętości zmiany).

ODPOWIEDŹ INAR:

Podejście przyjęte w analizie ekonomicznej jest tożsame z przygotowanym przez AOTMiT opracowaniu dot. leku Koselugo: Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 13/2022. [6]

Zgodnie z wynikami badania opisującego naturalną historię choroby Gross 2018 [5] nie zidentyfikowano pacjentów ≤ 18 roku życia, którzy doświadczyli spadku objętości guzów w stosunku do wartości wyjściowej. Z kolei guzy sklasyfikowane jako „stabilne” faktycznie nadal wzrastały (tylko w wolnym tempie). Ponieważ w ramieniu BSC pacjenci doświadczają wzrostu guzów, przypisano im taką samą użyteczność (stan z progresją choroby), a podejście takie dodatkowo zawyża efekt zdrowotny w ramieniu komparatora (brak możliwości dalszego pogorszenia stanu zdrowia w grupie chorych ze znacznym wzrostem guzów w stosunku do wartości wyjściowej).

Podejście przyjęte w analizie ekonomicznej, zgodnie z którym w ramieniu BSC pacjenci wchodzą do modelu z postępującą chorobą i pozostają w stanie z progresją choroby aż do śmierci jest tożsame z przygotowanym przez AOTMiT opracowaniu dot. leku Koselugo: Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 13/2022. [6] W ocenie ekonomicznej selumetynibu analitycy Agencji stwierdzają, iż: „w związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość

zysku zdrowotnego. (...) Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby”.

W przytoczonym w komentarzu AOTMiT badaniu Akshintala 2020 [7] spontaniczne zmniejszenie guza zostało zdefiniowane jako objętość raportowana w obserwacji końcowej mniejsza o $\geq 10\%$ od maksymalnej odnotowanej objętości, przy czym zmniejszenie to musiało być udokumentowane w co najmniej dwóch kolejnych badaniach MRI, a odstęp między nimi wynosił od 3 miesięcy do 3 lat. Zmniejszenie objętości guza w przypadku 10 pacjentów było obserwowane w długim okresie, wynoszącym od 3,7 do 10,3 lat, a siedmiu z dziesięciu pacjentów osiągnęło już wiek dorosły, kiedy zarejestrowano ich maksymalną objętość guza. Oznacza to, że **tak zdefiniowane spontaniczne zmniejszenie guza nie spełnia kryterium co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie z badania SPRINT**, w oparciu o które zdefiniowano progresję w modelu ekonomicznym (zmniejszenie objętości PN o $\geq 20\%$ lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową, które musi być zaobserwowane w ciągu 3 do 6 miesięcy od pomiaru wyjściowego).

Zgodnie z wynikami badania opisującego naturalną historię choroby Gross 2018 [5] nie zidentyfikowano pacjentów ≤ 18 roku życia, którzy doświadczyli spadku objętości guzów w stosunku do wartości wyjściowej. W całym badaniu mediana tempa wzrostu wyniosła 15,9% rocznie (dolny kwartyl 10,1%, górny kwartyl 28,0%). Podczas gdy tempo wzrostu guzów obserwowane przez poszczególnych pacjentów jest różne, ogólna tendencja wskazuje, że wzrost nerwiakowłókniaków splotowatych następuje w czasie. W omawianym badaniu wyróżniono osiem guzów ze względną różnicą objętości $< 20\%$ pomiędzy wartościami wyjściowymi i maksymalnymi, a zatem uznano je za stabilne pod względem wielkości, jednak mediana wzrostu tych ośmiu nerwiakowłókniaków splotowatych wyniosła 14,2% (5,7% rocznie), co pokazuje, że pomimo sklasyfikowania ich jako „stabilne”, faktycznie guzy te nadal wzrastały.

Podsumowując zgodnie z publikacją Gross 2018 [5], w ramieniu BSC wszyscy pacjenci doświadczają ciągłego wzrostu guzów, przy czym odbywa się to w różnym tempie. Niewłaściwe byłoby zatem przypisanie dwóch różnych użyteczności pacjentom w ramieniu komparatora (stany bez progresji i z progresją choroby). **Uwzględnienie PFS w ramieniu BSC oznaczałoby również, że pacjenci otrzymujący BSC w tym stanie zdrowotnym doświadczają podobnego tempa wzrostu guzów (lub zmniejszenia objętości guzów) i jakości życia jak pacjenci leczeni selumety nibem w stanie wolnym od progresji. Wyniki badania opisującego naturalny przebieg choroby wskazują, iż podejście takie nie byłoby właściwe.**

W analizie założono, że pacjenci w ramieniu komparatora (BSC) wchodzą do modelu w stanie z progresją choroby i pozostają w tym stanie aż do momentu zgonu. Jednak grupa ta nie otrzymuje leczenia modyfikującego przebieg neurofibromatozy typu 1, a dane dla naturalnej historii choroby wskazują, że pacjenci tacy będą nadal doświadczać wzrostu objętości guzów aż do wieku dorosłego, co może zwiększyć liczbę i ciężkość chorób współistniejących związanych z nerwiakowłókniakami splotowatymi i pogorszyć jakość życia. Podejście przyjęte obecnie w modelu ma charakter konserwatywny (brak możliwości dalszego pogorszenia stanu zdrowia dla grupy BSC), zawyżając efekt zdrowotny w ramieniu komparatora.

- f) *W opisie modelu nie wyjaśniono dostatecznie, czy u pacjentów leczonych selumety nibem dochodzi do progresji w trakcie trwania leczenia, czy tylko po jego zakończeniu. Proszę o szczegółowe opisanie przyjętych założeń w ramach przejść w modelu.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono dodatkowy opis struktury uproszczonego modelu PSM (*partitioned survival model*) wraz z podsumowaniem założeń przyjętych dla progresji choroby.

Model ekonomiczny to uproszczony *partitioned survival model*, w którym odsetek pacjentów pozostających w każdym stanie zdrowotnym jest obliczany w kolejnych punktach czasowych, tj. rocznych cyklach. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla każdego stanu zdrowia jest mnożone przez specyficzne dla danego stanu koszty i użyteczności.

Ad. IV.7.**UWAGA AOTMiT:**

7. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- a) W celu wyboru najbardziej odpowiedniego modelu dla czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) analizowano krzywe parametryczne z badania SPRINT. W analizie podstawowej uznano, że rozkład Weibulla najlepiej odzwierciedla wizualne dopasowanie danych dotyczących TTD. W ramach wariantu analizy wrażliwości nie testowano przyjęcia rozkładu krzywej TTD zgodnie z najlepszym dopasowaniem krzywych zgodnie z kryterium AIC i BIC.

ODPOWIEDŹ INAR:

W zaktualizowanej analizie ekonomicznej zaprezentowano wariant analizy wrażliwości, w którym testowano rozkład Gomperta dla krzywej TTD.

W zaktualizowanej analizie ekonomicznej zaprezentowano wariant analizy wrażliwości, w którym testowano rozkład Gomperta dla krzywej TTD (jest to rozkład o najlepszym dopasowaniu zgodnie z sumą kryteriów AIC i BIC oraz kryterium BIC; rozkład uogólniony Gamma o najlepszym dopasowaniu zgodnie z kryterium AIC został już wcześniej uwzględniony w analizie wrażliwości).

- b) Dodatkowo ze względu na niepewność związaną z czasem leczenia selumety nibem w praktyce klinicznej, proszę o przetestowanie wariantu analizy wrażliwości uwzględniającego dłuższy czas stosowania leku. Powyższa uwaga ma zastosowanie również do analizy wpływu na budżet.

ODPOWIEDŹ INAR:

Dłuższy czas stosowania leku w porównaniu do przyjętego w analizie podstawowej został przetestowany w analizie wrażliwości (rozkład wykładniczy dla krzywej TTD), dodatkowo w zaktualizowanej analizie ekonomicznej zaprezentowano kolejny wariant zakładający wyższe prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez pacjentów (rozkład log-normalny).

Dłuższy czas leczenia selumety nibem został przetestowany w analizie wrażliwości w wariantcie, w którym przyjęto rozkład wykładniczy dla krzywej TTD. Dodatkowo, w związku z komentarzem AOTMiT, w zaktualizowanej analizie ekonomicznej dodano kolejny wariant analizy wrażliwości zakładający przebieg krzywej TTD zgodnie z rozkładem log-normalnym. Porównanie odsetków pacjentów leczonych w obu scenariuszach oraz przyjętych w analizie podstawowej zaprezentowano poniżej:

	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

W analizie wpływu na budżet oba warianty z dłuższym czasem leczenia zostały uwzględnione (por. rozdział 1.8.2.).

- c) W ramach AE nie analizowano także wpływu sposobu podania leku (duże tabletki) na współczynnik compliance. Należy zauważyć, że małe dzieci mogą mieć problem z jego przyjmowaniem. Istnieje więc ryzyko szybkiego przerwania leczenia z uwagi na brak współpracy pacjenta (lek musi być przyjmowany 2x dziennie). W takiej sytuacji szacowane efekty zdrowotne nie wystąpią w przeciwieństwie do kosztów płatnika. Proszę o uwzględnienie powyższego ryzyka w przyjętych oszacowaniach.

ODPOWIEDŹ INAR:

Uwaga AOTMiT nie dotyczy analizowanej populacji docelowej, gdyż zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego warunkiem rozpoczęcia leczenia jest: „zdolność do połykania całych kapsułek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości”.

Komentarz AOTMiT wskazuje na istotny aspekt związany z dawkowaniem leku, jednak nie dotyczy analizowanego problemu decyzyjnego, gdyż zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego warunkiem rozpoczęcia leczenia jest: „zdolność do połykania całych kapsułek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości”.

We włączonym do analizy klinicznej badaniu RCT SPRINT zdolność do połykania kapsułek w stanie nienaruszonym również była jednym z kryteriów włączenia do próby klinicznej („*Children 2 to 18 years of age who had received a clinical diagnosis of neurofibromatosis type 1, who had inoperable, measurable plexiform neurofibromas, and who were able to swallow intact capsules were eligible to participate.*” [8]).

Ad. V.10.

UWAGA AOTMiT:

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

10. *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. 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii selumety nibem w kolejnych latach analizy przyjęto arbitralnie, nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia takiego podejścia.

Ponadto biorąc pod uwagę, że lek Koselugo będzie pierwszą aktywną terapią we wnioskowanym wskazaniu, zasadnym jest przetestowanie alternatywnych scenariuszy przejęcia rynku, w tym wariantu całkowitego przejęcia rynku przez selumety nib w 1. roku analizy.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie założenia dotyczącego rozpowszechnienia terapii selumety nibem w kolejnych latach analizy.

[REDACTED]

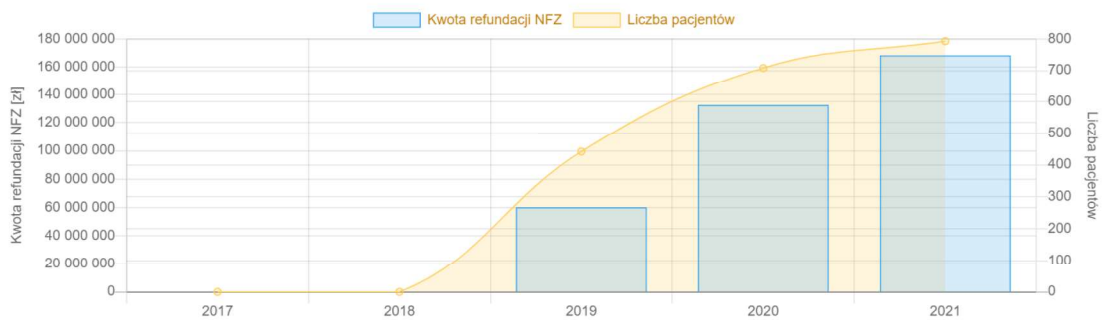
Biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe (tzn. procedury konkursowe mające na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować proponowany program lekowy oraz liczbę ośrodków realizujących pilotażowy program w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami tj. cztery ośrodki w kraju⁷) nie wszyscy

⁷ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami. Dz.U. RP Poz. 1185. Warszawa, dnia 3 lipca 2020 r.

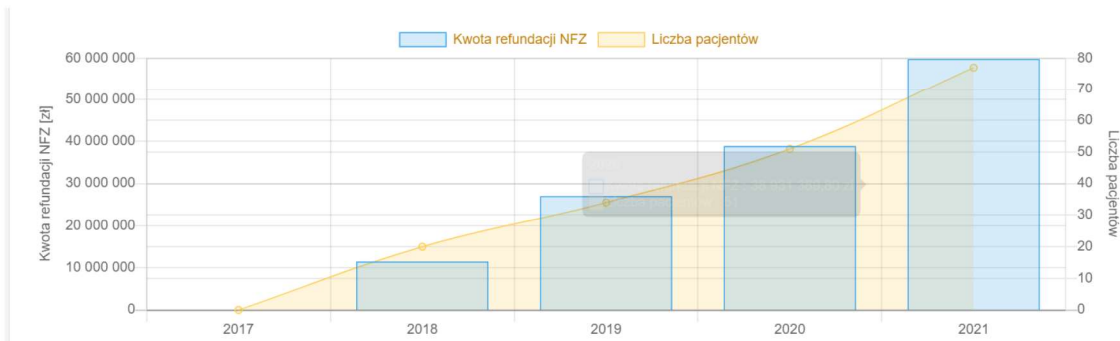
pacjenci kwalifikujący się do PL zostaną włączeni w pierwszym roku refundacji. [REDACTED]

Potwierdzeniem takiego założenia jest analiza sytuacji dotyczącej włączania pacjentów w innych programach lekowych w kolejnych latach funkcjonowania programów, z której wynika, że pacjenci wchodzi do programu stopniowo, przy czym najmniejsza liczba chorych jest raportowana w pierwszym roku od utworzenia programu. Poniżej przedstawiono przykłady na podstawie, których założono, że pacjenci będą wchodzić do programu [REDACTED].⁸

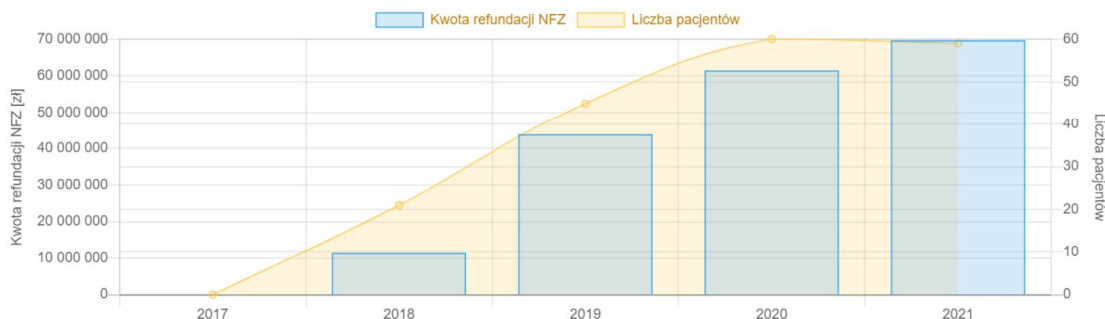
- Program lekowy: B.102.FM. LECZENIE CHORYCH NA RDZENIOWY ZANIK MIĘŚNI (ICD-10: G12.0, G12.1)



- Program lekowy: B.95 LECZENIE ATYPOWEGO ZESPOŁU HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWEGO (aHUS) (ICD-10 D 59.3) (70% pacjentów to dzieci)

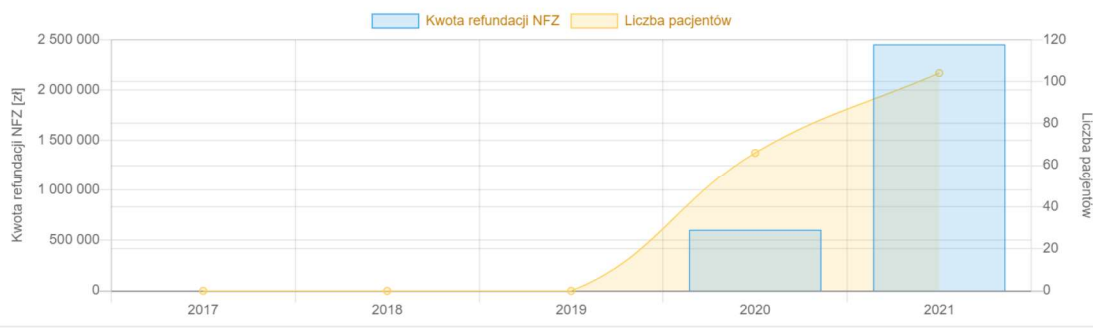


- B.96. LECZENIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII (PNH) (ICD-10 D59.5)



- B.109 LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE L-KARNITYNĄ W WYBRANYCH CHOROBYCH METABOLICZNYCH (większość dzieci)

⁸ Statystyki NFZ: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>



Wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe nie pozwalają na włączenie do programów lekowych wszystkich pacjentów już w pierwszym roku od utworzenia danego programu. Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia dla przykładowych czterech programów lekowych (trzy z nich dotyczą populacji pediatrycznej) wynika, że pacjenci są włączani do programu lekowego stopniowo w kolejnych latach.

Ponadto biorąc pod uwagę inne programy lekowe przedstawione powyżej (np. B.95, B.96) w ramach których dostępna jest pierwsza aktywna terapia we wnioskowanym wskazaniu oraz ograniczenia systemowe związane z wprowadzeniem nowego programu lekowego nie jest zasadne przetestowanie wariantu całkowitego przejścia rynku przez selumetynib już w 1. roku analizy. W zaktualizowanej analizie wpływu na budżet w ramach analizy wrażliwości (rozdział 1.8.2) przetestowano natomiast alternatywne tempo włączania pacjentów do proponowanego programu na podstawie programu lekowego B.102.FM. Należy jednak podkreślić, iż liczba ośrodków realizujących program B.102 w pierwszym roku od jego utworzenia wynosiła 25⁹ ośrodków, natomiast jedynie cztery ośrodki w kraju zajmują się chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami, do których zaliczamy analizowaną jednostkę chorobową (NF1 PN).

Ad. VI.11.

UWAGA AOTMI:

Wskazanie źródeł danych:

11. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować, stanowiących materiał dostarczony przez Wnioskodawcę. Ponadto z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe oraz ankiety, w celu umożliwienia ich weryfikacji.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych źródeł.

Materiały nieopublikowane, o których wspomina Agencja zostaną dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

Dane osobowe ekspertów klinicznych, których opinie wykorzystano w ramach APD, AE oraz w AWB:

[Redacted]

⁹ https://analizy.mz.gov.pl/app_direct/mpz_2020_prog_lekowe/

UWAGA AOTMiT:

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

ODPOWIEDŹ INAR:

Analizy farmakoekonomiczne zostały zaktualizowane względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień

Na prośbę Agencji zaktualizowano analizy względem aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. Analizy z zaimplementowanymi zmianami znajdują się w osobnych plikach i zostały dołączone wraz z niniejszym dokumentem.

REFERENCJE

1. NICE health technology evaluations: the manual. Process and methods [PMG36]. Published: 31 January 2022 <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/economic-evaluation>
2. Brazier J, Longworth L, NICE DSU Technical Support Document 8: an introduction to the measurement and valuation of health for nice submissions. report by the Decision Support Unit. August 2011.
4. Lawrence CY, H.K.; Yang, X.; Kazeem, G.; Barut, V.; Lloyd, A.J.; Lo, S.H.;. Patient and caregiver burden in Neurofibromatosis type 1 (NF1) with plexiform neurofibromas (PN). Poster presented at the Children's Tumor Foundation 2021 Virtual NF Conference.
5. Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology*. 2018;20(12):1643-51.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Koselugo (selumetinib) we wskazaniu: leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 13/2022. Data ukończenia: 16.02.2020.
7. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: Growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol*. 2020. Sep 29;22(9):1368-1378
8. Gross AM, Wolters PL, Dombi E., et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382:1430-42.