

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.4.2018
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku <b>Kyprolis (karfilzomib)</b> w ramach programu lekowego: <b>"Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)"</b>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Karolkowa 30, 01-207 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

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

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** .....Agnieszka Głowacka .....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produktu leczniczego **Kyprolis (karfilzomib)** we wskazaniu: w ramach programu lekowego: **"leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)"**

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu  
.....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

..... Ja, Agnieszka Głowacka, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą na podstawie umowy o pracę. Jednocześnie oświadczam, że ani ja ani żaden z członków mojej rodziny nie posiada żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani osobami, które zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, zstępnymi i wstępnymi w linii prostej ani z osobami, z którymi pozostają we wspólnym pożyciu.

.....  
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI** ..... 30.05.2018r. Agnieszka Głowacka

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.1, str. 25	<p>Uwaga:</p> <p><i>„Wnioskodawca z góry zakładał włączenie badań dla populacji szerszej niż wnioskowana (...). Wnioskodawca z góry zakładał włączenie badań, w których interwencja jest szerzej definiowana (...)”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Jak podkreślono w APD przed rozpoczęciem właściwego przeglądu systematycznego przeprowadzono wstępny przegląd medycznych baz danych dla ocenianej interwencji. Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazała, że dla karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji docelowej opublikowano jedynie badanie <i>ASPIRE</i>. Badanie to umożliwia przeprowadzenie porównania bezpośredniego na podstawie dowodów wysokiej jakości. W badaniu większość stanowili chorzy, u których uprzednio zastosowano I, II lub III schematy leczenia (chorzy w V linii leczenia stanowili marginalny odsetek, w każdej z grup po 1 chorym).</p> <p>Pierwotnie zaproponowana treść programu lekowego była zgodna z badaniem <i>ASPIRE</i> w zakresie kryteriów włączenia chorych czy czasu trwania terapii. W wyniku konsultacji zapisów programu lekowego z MZ wprowadzono zmiany w kryteriach włączenia chorych do programu i w zakresie czasu trwania terapii schematem KAR+LEN+DEX. Zmiany wprowadzone do programu stanowią zawężenie systemowe, związane z lokalnymi uwarunkowaniami ekonomicznymi.</p> <p>Wyniki wstępnego przeglądu baz informacji medycznej wskazały, iż najprawdopodobniej odnalezienie wiarygodnych dowodów naukowych dla populacji odpowiadającej w pełni kryteriom wskazanym w uzgodnionym programie lekowym nie będzie możliwe. W związku z tym kryteria włączenia badań według schematu PICOS w Analizie klinicznej zostały zdefiniowane w taki sposób by, umożliwić włączenie do analizy <u>także</u> badania <i>ASPIRE</i>, ale <u>jedynie w przypadku, gdy nie zostanie odnalezione żadne badanie dobrej jakości, umożliwiające przedstawienie w raporcie danych dla populacji i interwencji w pełni odpowiadającej zapisom zmienionego programu lekowego.</u></p> <p><u>W ramach przeglądu systematycznego w pierwszej kolejności poszukiwano badań w których populacja i interwencja w pełni odpowiadały zapisom zmienionego programu lekowego.</u></p>
Rozdział 4.1.2, str. 27	<p>Uwaga:</p> <p><i>„W opinii Analityków Agencji wyszukiwanie powinno być zaktualizowane (...)”.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Wyniki przeglądu medycznych baz danych, przedstawione w Analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku, dlatego też odstąpiono od ich aktualizacji. Wyszukiwanie przeprowadzone przez analityków Agencji potwierdza, że nie opublikowano nowych badań dla wnioskowanej interwencji, spełniających kryteria włączenia do analizy a jedynie 4 dodatkowe publikacje dotyczące badania <i>ASPIRE</i>, w tym publikację <i>Siegel 2018</i>, w której przedstawiono dane dla czasu przeżycia całkowitego dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 roku.</p>

	<p>Należy zauważyć, iż w Analizie klinicznej Wnioskodawca <u>względnił dane dotyczące planowanej końcowej analizy czasu przeżycia całkowitego (dla daty odcięcia 28 kwietnia 2017 roku) z badania ASPIRE</u>, zaprezentowane w grudniu 2017 roku na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego.</p>
Rozdział 4.3, str. 61	<p>Uwaga:</p> <p><i>„Kryterium kwalifikacji programu lekowego wymagające, aby chory kwalifikował się do przeszczepienia komórek macierzystych decyduje o tym, że w analizie wnioskodawca uwzględnił podgrupę lepiej rokujących chorych (...). Naturalne, więc jest, że w tak dobranej grupie pacjentów odnoszona korzyść z leczenia jest większa”.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Wybór subpopulacji oparto na kryteriach PGSz odnośnie kwalifikacji chorych do przeszczepu. Zgodnie z treścią wytycznych klinicznych PGSz u chorych na szpiczaka kryteria kwalifikujące do przeszczepienia obejmują m.in. wiek chorego &lt;70 r.ż., brak istotnych schorzeń towarzyszących i dobry stan ogólny chorego. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego dla KAR, <u>właśnie taka populacja chorych będzie kwalifikowana do otrzymania wnioskowanej interwencji</u>. Oczywiście jest, że są to lepiej rokujący chorzy, ale wybór subpopulacji chorych dla której dodatkowo przedstawiono wyniki w Analizie klinicznej nie był uwarunkowany chęcią pokazania lepszych wyników, a zgodnością wyszczególnionej subpopulacji z populacją docelową wskazaną w uzgodnionym programie lekowym.</p> <p>Ponadto nie należy traktować jako naturalne tego, że podgrupa chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu odnosi większe korzyści z leczenia. Oszacowane parametry HR ukazują relatywną odpowiedź na leczenie względem wybranego komparatora, nie należy z góry przypuszczać, że grupie chorych w lepszym stanie zdrowia efekt ten będzie wyraźniejszy.</p>
Rozdział 5.1.2., str. 67	<p>Uwaga:</p> <p><i>„Liczebność subpopulacji jest niezgodna z przedstawioną w analizie klinicznej – nie ma możliwości weryfikacji, gdyż oparto się o dane wewnętrzne wnioskodawcy”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Liczebność podgrupy chorych, wśród których oceniano odpowiedź na leczenie została przedstawiona w analizie klinicznej (rozdział 3.12.3.) i jest zbieżna z tą wskazaną w tabeli 35 str. 67 Analizy weryfikacyjnej.</p>
Rozdział 5.1.2., str. 67 oraz rozdział 5.3.2., str. 73	<p>Uwagi:</p> <p><i>„Spośród odnalezionych źródeł (bez uzasadnienia) wybrano publikację Veltri 2017 (...)”</i></p> <p><i>„Dane z wybranej publikacji dotyczą populacji innej niż większość chorych w badaniu ASPIRE, ponieważ u ponad 50% pacjentów w tym badaniu przeszczepienie było wykonane przed włączeniem do badania”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Badanie Veltri 2017 zostało odnalezione w ramach przeglądu niesystematycznego, analizowano jednak inne publikacje pod kątem przydatności do modelowania przeżycia chorych po przeszczepieniu. Wśród ocenianych pod kątem możliwości wprowadzenia odpowiednich krzywych do modelu badań znalazły się m.in. takie jak:</p>

Thoennissen 2017<sup>6</sup> i Kumar 2004<sup>7</sup>. W badaniu Thoennissen 2017 wykonano analizę przeżycia chorych po ASCT w zależności od wartości przyjętych czynników prognostycznych, takich jak wiek chorych, ryzyko cytogenetyczne czy liczba wcześniej stosowanych terapii indukcyjnych. Niemożliwe było wyodrębnienie zestawu krzywych OS i PFS tak, aby odpowiadały populacji rozpatrywanej we wniosku. Publikację Kumar 2004 odrzucono ze względu na włączenie do badania chorych w gorszym stanie zdrowia niż tych w populacji wnioskowanej, ponadto leczenie indukcyjne zastosowane u chorych włączonych do badania odbiega od obecnych standardów terapeutycznych. Z podobnych przyczyn odrzucono badania przeprowadzone w poprzednich dekadach, tj. Attal 2001<sup>8</sup>, Blade 2005<sup>9</sup>, Krejci 2009<sup>10</sup>, Martinez Lopez 2011<sup>11</sup>. Ze względu na brak opublikowanych krzywych przeżycia OS i PFS, które można byłoby odczytać i wprowadzić do modelu ekonomicznego odrzucono m.in. publikacje Kumar 2009<sup>12</sup>, Kim 2009<sup>13</sup>, Rosinol 2012<sup>14</sup>, Gertz 2008<sup>15</sup>. Badanie opisane w publikacji Rosinol 2011<sup>16</sup> odrzucono z uwagi na wykonywanie u włączonych chorych przeszczepień tandemowych. W publikacji Parrish 2015<sup>17</sup> opisano badanie, do którego włączono chorych otrzymujących ASCT pomimo braku uzyskania remisji częściowej w trakcie leczenia indukcyjnego (w populacji wnioskowanej wymogiem jest uzyskanie co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej).

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Veltri 2017 najlepiej odzwierciedla charakterystykę populacji wnioskowanej spośród wszystkich rozpatrywanych badań. Nie jest możliwe odnalezienie doniesień naukowych w pełni oddających wyselekcjonowaną w ramach populacji wnioskowanej grupę chorych. 233 pacjentów biorących udział w badaniu zostało sklasyfikowanych według oporności na wcześniejsze leczenie – *double refractory* (oporność na co najmniej jeden lek z grupy inhibitorów proteazy i co najmniej jeden lek immunomodulujący) oraz *non-double refractory* (nie klasyfikujący się do kategorii *double refractory*) przy czym druga z wymienionych podgrup zdaje się być lepiej dopasowana do populacji

<sup>6</sup> Thoennissen G., Gorlich D., Bacher U. i in., *Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in the Era of Novel Drug Induction: A Retrospective Single-Center Analysis*, Act Haematol 2017;137:163-172

<sup>7</sup> Kumar S., Lacy M.Q., Dispenzieri A. i in., *High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy*, Bone Marrow Transplantation (2004) 34, 161-167

<sup>8</sup> Attal M., Harousseau J-L., *Randomized Trial Experience of the Intergroupe Francophone du Myelome*, Semin Hematol 38:226-230

<sup>9</sup> Blade J., Rosinol L., Sureda A. i in., *High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA*, Blood. 2005;106:3755-3759

<sup>10</sup> Krejci M., Scudla V., Tothova E. i in., *Long-Term Outcomes of Autologous Transplantation in Multiple Myeloma: Significant Survival Benefit of Novel Drugs in Post-Transplantation Relapse*, Clinical Lymphoma & Myeloma, Vol. 9, No. 6, 436-442, 2009

<sup>11</sup> Martinez-Lopez J., Blade J., Mateos M-V. i in., *Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation*, Blood, 21 July 2011, Volume 118, Number 3

<sup>12</sup> Kumar S., *Stem cell transplantation for multiple myeloma*, Curr Opin Oncol. 2009 March; 21(2):162-170

<sup>13</sup> Kim J. S., Kim K., Cheong J-W. i in., *Complete Remission Status before Autologous Stem Cell Transplantation Is an Important Prognostic Factor in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Upfront Single Autologous Transplantation*, Biol Blood Marrow Transplant 15:463-470 (2009)

<sup>14</sup> Rosinol L., Oriol A., Tereul A.I. i in., *Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study*, Blood. 2012; 120(8):1589-1596

<sup>15</sup> Gertz M., Ansell S., Dingli D. i in., *Autologous Stem Cell Transplant in 716 Patients With Multiple Myeloma: Low Treatment-Related Mortality, Feasibility of Outpatient Transplant, and Effect of a Multidisciplinary Quality Initiative*, Mayo Clin Proc. 2004;83(10):1131-1135

<sup>16</sup> Rosinol L., Garcia-Sanz R., Lahuerta J.J. i in., *Benefit from autologous stem cell transplantation in primary refractory myeloma? Different outcomes in progressive versus stable disease*, Haematologica 2012;97(4):616-621

<sup>17</sup> Parrish C., Rahemtulla A., Cavet J. i in., *Autologous Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Primary Refractory Multiple Myeloma*, Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jul;21(7):1330-4

	<p>rozpatrywanej we wniosku z uwagi na to, iż zdaniem autora zmian w pierwotnej treści proponowanego programu lekowego dla karfilzomibu, tj. Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka, wnioskowana interwencja będzie w praktyce klinicznej stosowana głównie po niepowodzeniu leczenia I linii, a więc u chorych opornych na bortezomib (inhibitor proteazy). Leczenie indukcyjne w tej grupie chorych opierało się na protokołach zawierających bortezomib lub talidomid (zbliżone do postępowania u chorych w Polsce ponieważ zgodnie z opinią ekspertów klinicznych często pacjenci otrzymują protokół zawierający bortezomib i talidomid). Niemniej, bez względu na lepsze dopasowanie do populacji wnioskowanej grupy non-double refractory wyniki dotyczące przeżycia nie różnią się istotnie statystycznie dla obu sklasyfikowanych podgrup. W publikacji nie znajduje się stwierdzenie mówiące o tym, aby u ponad 50% chorych przeprowadzono wcześniej ASCT, w opisie kohorty pojawia się natomiast informacja, że do badania włączono chorych, którzy otrzymali ASCT po raz pierwszy w okresie od marca 2000 do października 2015 roku „<i>Patients with refractory myeloma who underwent <b>first</b> autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HCT) between March 2000 and October 2015 were retrospectively analyzed</i>”.</p>
<p>Rozdział 5.1.2., str. 68 oraz Rozdział 5.3 tabela 39</p>	<p>Uwagi:</p> <p>„<i>Populacja tego badania (Aghtoven 2004, wykorzystana do wyodrębnienia użyteczności w stanach modelu) nie odpowiada wnioskowanej – w raportowanym badaniu wzięli udział wcześniej nieleczeni chorzy na szpiczaka mnogiego poniżej 66 r.ż. w II lub III stadium choroby</i>”;</p> <p>„<i>Wybrano publikację Aghtoven 2004 ponieważ wyniki opierały się o zastosowanie zalecanego kwestionariusza EQ-5D u chorych na szpiczaka mnogiego. Bardziej wiarygodne byłoby posłużenie się bezpośrednio danymi z badania klinicznego dla analizowanej interwencji</i>”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Nie istnieją badania opisujące jakość życia chorych w szpiczaku mnogim, które odpowiadałyby w pełni populacji wnioskowanej. Nie było możliwości wyodrębnienia wartości użyteczności EQ-5D na podstawie badania ASPIRE. Z uwagi na wyodrębnienie specyficznej subpopulacji chorych w ramach populacji wnioskowanej nie istnieją wiarygodne narzędzia pozwalające na mapowanie wartości uzyskanych za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 zebranego w ramach badania ASPIRE na użyteczności w skali EQ-5D. Badanie Aghtoven 2004 zostało wykorzystane w analizie z uwagi na szerokie jego użycie w innych analizach ekonomicznych dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego (w tym dla technologii wnioskowanej w NICE).</p>
<p>Rozdział 5.1.2., str. 69</p>	<p>Uwaga:</p> <p>„<i>Ceny leków innych niż KAR oraz LEN przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień składania wniosku. Nie uwzględniono cen z komunikatów DGL, które mogą się znacząco różnić (...)</i>”;</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Autorzy analizy nie znają żadnych przepisów i wytycznych wskazujących na obowiązek analizowania cen wszystkich leków branych pod uwagę w analizie pod kątem występowania instrumentów dzielenia ryzyka (które z założenia są poufne). Uwzględniono jedynie koszt LEN na podstawie komunikatów DGL z uwagi na znamienny wpływ ceny leku na wyniki opłacalności kosztowej. Ponadto koszt pozostałych leków (jako koszt kolejnych linii leczenia) jest szacowany w obu porównywanych ramionach, przez co ich jego wpływ na wyniki inkrementalne jest niwelowany, a zatem jest marginalny.</p>

<p>Rozdział 5.1.2., str. 69</p>	<p>Uwaga:</p> <p><i>„Przyjęto, że karfilzomib, podawany we wlewie dożylnym, w 100% podawany jest taniej, a więc w trybie ambulatoryjnym, a nie w ramach hospitalizacji jednodniowej (...)”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>W obowiązującym Zarządzeniu Nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe pojawił się zapis (§ 10) wskazujący, iż świadczenia z katalogu świadczeń są wykonywane w trybie ambulatoryjnym, natomiast w trybie hospitalizacji bądź hospitalizacji jednodniowej tylko w przypadku, gdy cel terapii nie może być osiągnięty przez leczenie prowadzone w trybie ambulatoryjnym. Powyższy przepis ma na celu poprawę jakości życia pacjenta poprzez skrócenie pobytu w szpitalu i zmniejszenie ilości hospitalizacji oraz zmniejszenie kosztów poniesionych na świadczenia podstawowe w zakresie programów lekowych. Można przypuszczać, iż świadczenie związane z podaniem karfilzomibu spełnia te przesłanki. Odpowiednie nawodnienie można osiągnąć poprzez przyjmowanie przez chorego płynów doustnie przez 48 godzin przed pierwszym dniem cyklu 1. Deksametazon podawany jest w postaci tabletek i może być przyjmowany w warunkach domowych.</p>
<p>Rozdział 5.2.3., str. 71 oraz rozdział 5.3., str. 72</p>	<p>Uwagi:</p> <p><i>„Ogromny wpływ na wyniki analizy ma przyjęty horyzont czasowy – przy przyjęciu horyzontu 1 roku wartość współczynnika ICUR rośnie o ok. 1 700%-1 900% (...)”</i> <i>„Wyniki skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Ogromny wpływ skrócenia horyzontu na wyniki analizy jest oczywisty, nie ma to żadnego wpływu na wnioskowanie płynące z przedłożonej analizy opłacalności. Testowanie horyzontu czasowego w analizie wrażliwości zostało uwzględnione tylko i wyłącznie w reakcji na zapis wprowadzony do najnowszych Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, o brzmieniu: „Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości (opracowany model powinien umożliwiać dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego)”. Niemniej w tym samym akapicie Wytyczne określają, iż: „W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni”. Bezdyskusyjna jest słuszność wyboru dożywotniego horyzontu czasowego w przypadku technologii wnioskowanej i ocena jej efektywności kosztowej na podstawie tylko i wyłącznie wybranego horyzontu, co podkreślają sami analitycy Agencji w rozdziale 5.3. tabela 39, str. 72.</p> <p>Należy zaznaczyć, iż okres obserwacji w badaniu ASPIRE wykorzystanym w raporcie wyniósł 67,1 miesiąca co przekracza przytoczone przez analityków Agencji długości horyzontu czasowego. Nie można zgodzić się ze stwierdzeniem, iż wnioskodawca nie dysponował długoterminowymi danymi klinicznymi, okres obserwacji w badaniu ASPIRE jest wyjątkowo długi, badania z dłuższym okresem w problemach onkologicznych spotykane są incydentalnie. Ponadto okres obserwacji w badaniu ASPIRE jest znacznie dłuższy od okresów w badaniach, które zostały wykorzystane do oceny efektywności kosztowej innych leków w rozpatrywanej jednostce</p>

	<p>zdrowotnej, tj. pomalidomidu<sup>18</sup> i panobionstatu<sup>19</sup>, a mimo to w analizach weryfikacyjnych dla tych leków podobna uwaga nie pojawiła się.</p>
Rozdział 5.3.1. str. 73	<p>Uwagi:</p> <p>„Ponadto, niejasne jest czy prawidłowo wyznaczono wartości HR dla porównania KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX dla OS, PFS i TTD na podstawie modelu regresji Coxa (...); Wątpliwe jest też modelowanie przebiegu krzywych dla KAR+LEN+DEX w oparciu o wartość HR na podstawie krzywej dla LEN+DEX przy założeniu proporcjonalności hazardu (...)”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Parametry HR (KAR+LEN+DEX vs. LEN+DEX) oszacowano za pomocą dostosowanych modeli regresji proporcjonalnych hazardów Coxa, aby uwzględnić nierównowagę w podstawowych cechach w wybranej do analizy podgrupie chorych z badania ASPIRE (tj. chorzy w wieku &lt;70 lat, ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub z wcześniej stosowany lekiem immunomodulującym innymi niż LEN).</p> <p>Współczynniki regresji dla dostosowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa zostały wybrane na podstawie następujących rozważań: różnice w czynnikach, które są silnie związane z wynikiem, mogą powodować błąd w oszacowaniu efektu terapeutycznego<sup>20</sup>, zidentyfikowano zmienne, które zostały uznane za czynniki predykcyjne dla PFS i OS. Proces selekcji zmiennych opierał się na opinii dwóch wiodących brytyjskich hematologów, stąd wzięto w nim pod uwagę aktualną wiedzę na temat czynników prognostycznych w nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim. W przeciwieństwie do dużej liczby zmiennych wyjściowych uwzględnionych w badaniu ENDEAVOR, czysto statystyczne podejście do selekcji zmiennych mogło powodować włączenie zmiennych bez znaczenia klinicznego<sup>21,22</sup>. Klinicyści zidentyfikowali 13 czynników ryzyka<sup>23</sup>. Spośród nich nie zostały uwzględnione dwa: wcześniej stosowany lenalidomid, który to czynnik został wykorzystany jako kryterium wyłączenia z analizowanej podgrupy chorych (identyczna wartość dla każdego chorego w podgrupie) oraz ryzyko cytogenetyczne, dla którego odsetek nieznanymi/brakujących danych był wysoki (16%).</p> <p>Prawdą jest, iż na podstawie oceny wizualnej można stwierdzić, że istnieją oznaki nieproporcjonalności hazardu w długim okresie, jednak formalny test statystyczny ujawnił jedynie umiarkowane dowody przeciwko proporcjonalności hazardu (wartość <math>p=0,08</math>)<sup>24</sup>. Ponadto, dyskusja na temat nieproporcjonalności hazardu związana jest z</p>

<sup>18</sup> Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.8.2017

<sup>19</sup> Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.24.2016

<sup>20</sup> Pocock, S.J., et al., *Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems*. Stat Med, 2002. **21**(19): p. 2917-30.

<sup>21</sup> Clark, T.G., et al., *Survival analysis part IV: further concepts and methods in survival analysis*. Br J Cancer, 2003. **89**(5): p. 781-6

<sup>22</sup> Judd, C.M., G.H. McClelland, and C.S. Ryan, *Data Analysis: A Model Comparison Approach, Second Edition*. 2011: Taylor & Francis.

<sup>23</sup> Wcześniejsze autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (tak vs. nie), wcześniej stosowany lenalidomid (tak vs. nie), wiek ( $\geq 65$  vs. młodszy), ECOG (1-2 vs. 0), wyjściowy klirens kreatyniny ( $\geq 50$ – $< 80$  mL/min vs. inne,  $\geq 80$  mL/min vs. inne), czas od diagnozy, czas od ostatniego nawrotu, ISS w trakcie randomizacji (status II-III vs. I), beta2-mikroglobuliny ( $\geq 3,5$  mg/L vs. inne), oporność na wcześniej stosowane leczenie (tak vs. nie), liczba wcześniejszych linii leczenia (1 vs.  $\geq 2$ ), wcześniej stosowany bortezomib (tak vs. nie), ryzyko cytogenetyczne (wysokie, standardowe, nieznanne/brakujące).

<sup>24</sup> Onyx, PX-171-009-A1 (ASPIRE) Clinical Study Report. 2014. (Data cutoff date 16-June 2014)



	<p>faktem, iż w badaniu ASPIRE zaprzestawano stosowania karfilzomibu w 18. cyklu leczenia, stąd można spodziewać się odejścia od proporcjonalności po tym okresie. Niemniej dane dla PFS i OS wykorzystane w modelu zostały ucięte znacznie wcześniej niż w badaniu ASPIRE, a parametry HR zostały oszacowane na podstawie skróconego okresu obserwacji. W rezultacie nieproporcjonalność hazardu mogąca potencjalnie wystąpić po 18. cyklu leczenia nie miała wpływu na szacowanie parametrów HR wykorzystanych w analizie, zatem można je uznać za nieobciążone tym ryzykiem.</p>
<p>Rozdział 6.1.1., str. 75</p>	<p>Uwaga:</p> <p><i>„(...) Przyjęcie przez wnioskodawcę w BIA założenie, że KAR+LEN+DEX przejmuje rynek jedynie od LEN+DEX we wskazanej populacji chorych (subpopulacja pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia LEN+DEX, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia), u których stwierdzono progresję choroby po tej terapii, jest więc niezasadne”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Większość chorych w populacji docelowej stosuje dziś LEN+DEX, ponadto w analizie wrażliwości przetestowano wariant z przejmowaniem udziałów od innych schematów terapeutycznych. Liczebność chorych stosujących dziś schemat LEN+DEX znacząco przewyższa liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.</p>
<p>Rozdział 6.1.2. str. 77</p>	<p>Uwaga:</p> <p><i>„Nie przedstawiono szacowania populacji wychodząc od danych epidemiologicznych (...)”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Dane epidemiologiczne nie pozwalałyby na dokładne określenie liczebności populacji wnioskowanej. Ponadto dane określające odsetek chorych spełniających każde z kryterium włączenia do programu najprawdopodobniej nie istnieją (np. kryterium nieuzyskania remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego BOR) gdyż nie istnieje szczegółowy rejestr chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce.</p>
<p>Rozdział 6.1.2., str. 77</p>	<p>Uwaga:</p> <p><i>„Wydaje się, że liczebność populacji w wariantach minimalnym i maksymalnym została przez wnioskodawcę błędnie wyliczona (...)”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>W naszej ocenie nie występuje tutaj błąd obliczeniowy a rozbieżność pomiędzy przyjętą konwencją szacowania populacji w wariantach min/max a oczekiwaniami analityków Agencji. Analitycy Agencji oszacowali szersze przedziały liczebności populacji, w których interwencja wnioskowana będzie stosowana, tj. uwzględnili zarówno wariant min/max populacji (150/200 chorych), jak i wariant min/max udziałów w rynku (80%/90% w I roku, 90%/100% w II roku). Oszacowanie przedstawione w analizie wnioskodawcy polegało na uwzględnieniu wariantów min/max tylko dla populacji, a każdy z tych wariantów był mnożony przez średnią wartość udziałów (odpowiednio 85% i 95% w I i w II roku), przez co wartości wynikowe zostały w analizie przedstawione w węższym przedziale (z mniejszym odchyleniem od wariantu prawdopodobnego). Przyjęte przez wnioskodawcę oszacowanie jest precyzyjniejsze i nie zawiera dodatkowej niepewności związanej z parametrami określającymi udziały w rynku.</p>

Rozdział 6.2. str. 77	<p>Uwaga:</p> <p>„Wnioskodawca nie podał założeń, które doprowadziły ekspertów do wskazanego oszacowania, w związku z czym analitycy AOTMiT nie są w stanie zweryfikować ostatecznego wyniku. Opinie uzyskane od ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, nie wskazują na niedoszacowanie populacji”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Wartości uzyskane przez Agencję i cytowane w <i>Analizie weryfikacyjnej</i> (opinia ekspercka, o którą wystąpiła Agencja również nie została uzupełniona o referencję) są zbieżne z tymi przedstawionymi w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, można zatem uznać, że oszacowanie jest wiarygodne.</p>
Rozdział 8, str. 88, opinia Pana Romana Sadzugi	<p>Opinia Pana Romana Sadzugi, Prezesa Zarządu oraz założyciela Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka została bardzo skrócono przedstawiona, przez co może być źle zrozumiała przez czytelników. W przypadku wskazania problemów towarzyszących wnioskowanej technologii, Pan Roman Sadzuga, miał na myśli w swojej wypowiedzi: „<i>brak stosowania ocenianej technologii</i>”, fakt, iż brak obecnie refundowania leku sprawia, iż nie jest on stosowany. Ponadto, w pełnej wypowiedzi Prezesa Zarządu Stowarzyszenia (pismo udostępnione Wnioskodawcy po wglądzie w akta) zostały podkreślone również kwestie braku wdrażania do refundacji nowych, skutecznych terapii szpiczaka mnogiego, w tym m.in. leku Kyprolis. Brak dostępu do ocenianej technologii przyczynia się do zwiększenia śmiertelności wśród chorych na szpiczaka mnogiego. Pan Roman Sadzuga w swojej wypowiedzi prosił o wnikliwą analizę i wydanie rekomendacji, która umożliwi refundację leku Kyprolis.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>25</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

<sup>25</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ( Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

--	--

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

**c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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