



Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi

Odpowiedź na pismo WS.4231.2.2022.DD z dnia 08.12.2022 r.

Warszawa, grudzień 2022

healthquest.pl



Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>



W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze WS.4231.2.2022.DD z dnia 08.12.2022 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Ad.

„Analiza kliniczna

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla wnioskowanej interwencji (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia), tj. kryteria selekcji badań w zakresie interwencji są szersze od wskazanej opisem programu lekowego.

Kryterium dotyczące interwencji wskazuje możliwość stosowania dowolnego rodzaju chemioterapii, co jest niezgodne z określonym w programie lekowym schematem leczenia. Dotyczy również analizy ekonomicznej.”

Odpowiedź:

W naszej opinii uzasadnione jest przyjęcie kryteriów selekcji badań do Analizy klinicznej w zakresie interwencji szerszych niż opis interwencji w programie lekowym. Jest to zasadne gdy w praktyce klinicznej wnioskowany lek może być stosowany w skojarzeniu z różnymi innymi lekami. Jednocześnie kryteria selekcji badań są ustalane w taki sposób, żeby pokrywać wnioskowaną interwencję. Wynika to z faktu, iż badania kliniczne są prowadzone w wielu krajach pod kątem rejestracji leku, natomiast treść programu lekowego jest ustalana wyłącznie na podstawie sytuacji w Polsce.

Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu klinicznym KEYNOTE-355 znaczna większość pacjentów stosowała pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem bądź gemcytabiną + karboplatyną, tym samym dostępne są dowody naukowe wskazujące na skuteczność wnioskowanej interwencji.

Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT przeprowadzono selekcję badań opierając się na możliwości stosowania schematów chemioterapii określonych w programie lekowym (patrz rozdział 2.2). Podobne zawężenie zastosowano w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 3.1.2 -> scenariusz analizy, w którym założono stosowanie chemioterapii opartej na tylko paklitakselu bądź gemcytabinie w skojarzeniu z karboplatyną).

Ad. „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla technologii alternatywnych (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Do analizy włączono badanie niespełniające założonych a priori kryteriów włączenia, tj. obejmujące schemat leczenia nab-paklitakselem, który nie jest w Polsce finansowany w leczeniu raka piersi. Dotyczy również analizy ekonomicznej.”

Odpowiedź:

Należy zwrócić uwagę, że do analizy klinicznej włączono jedyne badanie dotyczące wnioskowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (KEYNOTE-355), zatem zawężenie kryteriów włączenia dla technologii alternatywnych w przeglądzie systematycznym oraz

wykluczenie badania KEYNOTE-355 na podstawie faktu, że w chwili obecnej nie jest refundowane w Polsce leczenie nab-paklitaksem, prowadzi do błędnego wniosku, że wnioskowana technologia nie posiada RCT dla wnioskowanego wskazania. W rzeczywistości stanowi to ograniczenie analizy, które jest wynikiem niskiej dostępności nowoczesnych schematów leczenia w Polsce (brak refundacji nab-pakiltakselu we wnioskowanym wskazaniu).

Ponadto należy podkreślić, że nab-paklitaksel aktualnie jest refundowany wyłącznie w programie lekowym B.85 „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9” i rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla powyższej substancji czynnej nie jest w mocy wnioskodawcy.

Należy przy tym ponownie zwrócić uwagę, iż w badaniu klinicznym KEYNOTE-355 większość pacjentów stosowała paklitaksel bądź gemcytabinę w skojarzeniu z karboplatyną.

Ad.

„Przegląd nie zawiera pełnej charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt. 5 Rozporządzenia) w zakresie kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania, procedury przypisania osób badanych do technologii, dokładnej charakterystyki grupy osób badanych.”

Odpowiedź:

Opis kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania, procedury przypisania osób badanych do technologii, dokładnej charakterystyki grupy osób badanych w postaci tabelarycznej znajdują się w dokumencie Analizy klinicznej - patrz: aneks 5 (tabela 28), aneks 6 (tabele 30-32), aneks 9 (tabela 34), aneks 10 (tabela 35).

Tabelę 34 i tabelę 35 (wyjaśnienia pod tabelą) uzupełniono o opis procedury przypisania osób badanych do technologii.

Ad.

„Analiza ekonomiczna:

Nie zawiera analizy podstawowej lub wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt. 1-2 Rozporządzenia) uwzględniającej stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zgodnie z badaniem klinicznym, tj. przez maksymalnie dwa lata.”

Odpowiedź:

W uzupełnieniu analizy ekonomicznej przedstawiono dodatkowy wariant analizy wrażliwości uwzględniający stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zgodnie z badaniem klinicznym, tj. przez maksymalnie dwa lata (scenariusz L).

Ad.

„Analiza ekonomiczna:

Nie zawiera analizy podstawowej lub wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt. 1-2 Rozporządzenia) uwzględniającej dobre praktyki w zakresie modelowania krzywych przeżycia (por. NICE TA801).

Odpowiedź:

W uzupełnieniu analizy ekonomicznej przedstawiono dodatkowy wariant analizy wrażliwości uwzględniający sugestie NICE dotyczące modelowania krzywych przeżycia (scenariusz M).

Ad.

„Analiza ekonomiczna:

Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalną wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia). Analiza podstawowa zakłada odmienne odsetki stosowania poszczególnych schematów chemioterapii pomiędzy ramieniem interwencji i ramieniem komparatora.”

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że model ekonomiczny oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. W opinii NICE (por. NICE TA801), zastosowanie modelu PSM jest standardowym podejściem do szacowania efektywności kosztowej leków przeciwnowotworowych a komisja ERG nie wskazała błędnych założeń modelu w najbardziej kluczowych kwestiach modelowania. W celu możliwie wiernego odzwierciedlenia praktyki klinicznej w Polsce w modelu uwzględniono schematy chemioterapii wskazane przez ekspertów klinicznych, którzy podali odmienne odsetki stosowania poszczególnych schematów chemioterapii pomiędzy ramieniem interwencji i ramieniem komparatora. Dodatkowo, należy podkreślić, że parametr ten wpływa jedynie na dane kosztowe. **Różnica w kosztach chemioterapii pomiędzy ramieniem interwencji a ramieniem komparatora stanowi zaledwie 0,24% kosztów inkrementalnych** [REDACTED]

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT w uzupełnieniu analizy ekonomicznej przedstawiono dodatkowy wariant analizy podstawowej (wariant podstawowy zgodny z uwagami AOTMiT) uwzględniający:

1. Jednakowe odsetki stosowania poszczególnych schematów chemioterapii pomiędzy ramieniem interwencji i ramieniem komparatora

2. Stosowanie chemioterapii opartej na paklitakselu bądź gemcytabinie w skojarzeniu z karboplatiną (patrz rozdział 3.1.2).

Ad.

„Analiza ekonomiczna:

Analiza podstawowa nie zawiera pełnego oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych (§ 6 ust. 1-2 Rozporządzenia) wynikających z konieczności identyfikacji pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 . W szczególności analiza nie uwzględnia czułości i swoistości oznaczenia ekspresji PD-L1 oraz kosztów i wyników zdrowotnych leczenia pacjentów z oznaczeniem fałszywie dodatnim i fałszywie ujemnym.

Odpowiedź:

W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt testów PD-L1, a w ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia kosztów testów PD-L1 (scenariusz J).

Analiza ekonomiczna w sposób oczywisty nie może uwzględniać kosztów i wyników zdrowotnych leczenia pacjentów z oznaczeniem fałszywie ujemnym, ponieważ pacjenci tacy nie podlegają terapii pembrolizumabem (warunkiem leczenia jest wynik dodatni i do programu lekowego będą włączani wyłącznie pacjenci z udokumentowaną potwierdzoną ekspresją PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczoną zwalidowanym testem).

Z kolei ocena wyników zdrowotnych leczenia pacjentów z oznaczeniem fałszywie dodatnim jest kwestią, która nie była przedmiotem analizy klinicznej co uniemożliwia parametryzację modelu w tym zakresie. Nie mniej oparcie się w modelu ekonomicznych na wynikach badania klinicznego pozwala wnioskować, że ewentualne zaburzenia wyników związane z oznaczeniem fałszywie dodatnim PD-L1 są z w sposób naturalny zaadresowane w analizie (zakładając, że czułości i swoistości oznaczenia ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-355 jest zbliżona do tej w warunkach praktyki klinicznej).

Ad.

„Analiza wpływu na budżet:

Analiza wpływu na budżet nie została oszacowana we właściwym horyzoncie czasowym (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia). Proponowany przez wnioskodawcę, dożywotni schemat dawkowania pembrolizumabu będzie wpływał na akumulację pacjentów leczonych w programie lekowym. W związku z powyższym dwuletni horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i oszacowania wydatków związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii.”

Odpowiedź:

Horyzont analizy wpływu na budżet odpowiada czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata). Zgodnie z § 6. ust. 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, oszacowania analizy wpływu na budżet są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet, który nie może być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Z kolei wytyczne AOTMiT zalecają stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) **lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych**. Zatem przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet jest usankcjonowane zarówno wytycznymi AOTMiT jak i zapisami wynikającym bezpośrednio z Ustawy refundacyjnej.

Przeanalizowano 10 pierwszych kolejnych AWA z roku 2022 dotyczących wniosków o refundację leków. Poniżej przedstawiono zestawienie horyzontów obserwacji wraz z komentarzami AOTMiT. **We wszystkich horyzont analizy wpływu na budżet wynosił 2 lata. Żadna z analiz nie została zakwestionowana przez AOTMiT.** Spośród 7 komentarzy dotyczących horyzontu, żaden nie kwestionował jego 2-letniego horyzontu. W 2 komentarzach zawarto uzasadnienie, że horyzont BIA odpowiada dwuletniemu okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. W 3 komentarzach podkreślono zgodność 2-letniego horyzontu z wytycznymi AOTMiT. W 2 komentarzach podkreślono zgodność 2-letniego horyzontu z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Zlecenie	Horyzont BIA	Zgodność	Komentarz AOTMiT
4/2022	2 lata	TAK	brak
5/2022	2 lata	TAK	brak
8/2022	2 lata	TAK	Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił 2-letni horyzont czasowy (marzec 2022 - marzec 2024), który w opinii analityków Agencji nie jest realny ze względu na długość trwania procesu refundacyjnego. zasadnym jest przyjęcie horyzontu czasowego analizy rozpoczynającego się w 2023 roku.
9/2022	2 lata	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2021-2022). Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją

Zlecenie	Horyzont BIA	Zgodność	Komentarz AOTMiT
11/2022	2 lata	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
12/2022	2 lata	TAK	Uzasadnienie Wnioskodawcy: „W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Za horyzont można przyjąć lata 2022 (pierwszy rok analizy) i 2023 (drugi rok analizy), natomiast ew. kilkukwartalne przesunięcie tego okresu z uwagi na czas wydawania decyzji refundacyjnej nie ma istotnego wpływu na wyniki. Mimo że w analizie uwzględniono roczny wzrost liczby pacjentów, to z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że wzrost ten będzie się zmniejszał, więc przesunięcie decyzji w czasie nie spowoduje odpowiedniego wzrostu samej populacji.„
14/2022	2 lata	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
15/2022	2 lata	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
16/2022	2 lata	TAK	brak
17/2022	2 lata	TAK	zgodny z wytycznymi AOTMiT
Liczba analiz BI z 2 letnim horyzontem			10 (100%)

Zlecenie	Horyzont BIA	Zgodność	Komentarz AOTMiT
Liczba zakwestionowanych analiz przez AOTMiT ze względu na horyzont analizy			0 (0%)

Ad.

„Analiza racjonalizacyjna:

Nie zawiera oszacowań, z których wynika, że wprowadzenie proponowanych rozwiązań pozwoli uwolnić kwotę deklarowaną w analizie wpływu na budżet (§ 7. ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]