

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.4231.63.2022.KDe.2 z dnia 7 grudnia 2022 r.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą przeglądu systematycznego (punkt 1 Pisma), proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W uwagach Agencji pojawia się informacja o braku uwzględnienia w przedłożonych analizach jako komparatora „schematu Vd, który jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach chemioterapii”. Ponadto wskazano na fakt, że w AKL zaprezentowano jedynie porównanie KRd z Rd i z DVd.

Odnosząc się do zarzutu braku wyboru Vd jako komparatora, należy zauważyć, że zgodnie z aktualną na dzień złożenia wniosku praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym w Polsce w 1. linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego standardem terapii były schematy oparte właśnie na bortezomibie. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, kolejne linie leczenia powinny być sekwencjonowane w zależności od uprzednio zastosowanej terapii – w związku z tym, w leczeniu pierwszego nawrotu po niepowodzeniu bortezomibem (inhibitor proteasomu) tj. w 2 linii choroby powinni otrzymywać schematy oparte na leku o działaniu immunomodulującym tj. lenalidomidzie, najlepiej w ramach schematu trójlekowego (np. KRd, IRd, DRd, ELoRd). W momencie złożenia wniosku o refundację, w 2 linii dostępne były schematy obejmujące: najszerzej stosowany schemat Rd oraz bardzo ograniczony kryteriami refundacyjnymi schemat KRd. Schemat IRd dostępny był jedynie w ramach 3 linii leczenia i przeznaczony wyłącznie dla wąskiej grupy pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Biorąc pod uwagę dostępne nowocześniejsze niż Vd schematy terapeutyczne, nie będzie on rozpatrywany jako rzeczywista alternatywa terapeutyczna dla pacjenta w odpowiednim stanie klinicznym i spełniającego warunki otrzymania schematu finansowanego w ramach programu lekowego, co potwierdziły opinie ankietowanych ekspertów klinicznych, którzy nie wskazali schematu Vd jako schematu powszechnie stosowanego i potencjalny komparator przez ankietowanych ekspertów klinicznych. Niemniej, ze względu na to, że u niektórych pacjentów zasadna jest powtórna terapia bortezomibem, przy czym wytyczne kliniczne wskazują, że szczególnie ważne jest umożliwienie zastosowania terapii trójlekowych na możliwie wczesnym etapie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, co pozwala na osiągnięcie głębszych oraz trwalszych odpowiedzi na leczenie i poprawę przeżycia pacjentów, w ramach niniejszego wniosku jako komparator wskazano trójlekowy schemat DVd, stanowiący skuteczniejszy schemat niż dwulekowy Vd.

Mimo, że schemat DVd zalecany jest przez wytyczne u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lenalidomidem stosowanym w 1 linii, a schemat KRd w wytycznych umiejscowiony jest dla pacjentów, u których nie wystąpiła oporność na lenalidomid lub nieleczonych w 1. linii lenalidomidem, to biorąc pod uwagę ówczesne kryteria refundacyjne oraz opinie ankietowanych ekspertów, u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia, u których zasadne jest powtórne leczenie bortezomibem, schemat KRd mógłby rzeczywiście zastąpić schemat DVd.

Uwzględniając powyższe, schemat Vd nie stanowi równorzędnej opcji terapeutycznej w rozważanej populacji i nie został wybrany jako komparator w przedłożonych analizach. Z drugiej strony, nawet gdyby uznać go za realistyczny komparator, to w ramach raportu wskazano liczne ograniczenia wiążące się z próbą przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z tym schematem.

Odpowiadając z kolei na stwierdzenie, że w AKL zaprezentowano jedynie porównanie KRd z Rd i DVd wskazać trzeba, że jest ono nieprecyzyjne. Owszem, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania KRd z Rd w oparciu o wyniki badania *ASPIRE* oraz pośredniego zestawienia KRd z DVd na podstawie analizy MAIC otrzymanej od Podmiotu Odpowiedzialnego (*SMC 2019*), której wyniki zostały wykorzystane również w dokumencie opublikowanym przez NICE (*NICE 2020*), ale jednocześnie dodatkowo w AKL na podstawie 3 badań rzeczywistej praktyki klinicznej (*Kawaji-Kanayama 2022*, *Onda 2022* i *Steinmetz 2020*) opisano wyniki bezpośredniego porównania terapii KRd z kolejnym komparatorem wybranym dla niniejszej analizy, czyli Kd. Natomiast przeprowadzone w AKL przeglądy systematyczne – w zakresie badań pierwotnych, jak i odnośnie do możliwości wykonania porównania pośredniego – wykazały, że nie ma możliwości bezpośredniego porównania KRd z innymi potencjalnymi komparatorami rozważanymi w analizie, czyli Pd i PVd, a potencjalne porównania pośrednie charakteryzowałyby istotne ograniczenia (takie jak brak odpowiedniej kontroli różnic charakterystyk wyjściowych między uwzględnionymi próbami z randomizacją czy bez randomizacji czy w kontekście zestawień KRd z Pd wykorzystanie danych dla Pd pochodzących z badania *MM-003* o znacząco odmiennej charakterystyce populacji [mediana liczny linii wcześniejszego leczenia równa 5, pacjenci w większości z opornością na lenalidomid] niż w próbie *ASPIRE*), jak i konieczność przyjmowania uproszczeń przy tworzeniu sieci. Znacząco ogranicza to wiarygodność takich zestawień i było powodem odstąpienia od przeprowadzenia własnych porównań pośrednich w ramach AKL. Dodatkowo, należy mieć na uwadze kliniczne zalecenia w zakresie zastosowania tych schematów w grupie chorych, dla których dedykowany jest schemat KRd – schemat PVd zalecany jest dla pacjentów, u których zasadne jest powtórne leczenie bortezomibem, ale biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, warunkiem refundacji tego schematu jest wcześniejsze leczenie lenalidomidem z progresją choroby oraz brak przeciwwskazań do terapii bortezomibem, przez co schemat ten nie stanowi właściwego komparatora dla KRd (po wystąpieniu oporności na lenalidomid nierekomendowane są schematy z lenalidomidem w dalszej terapii). W przypadku schematu Pd – chemat ten powinien być dedykowany osobom, dla których dalsze leczenie lenalidomidem i bortezomibem nie jest właściwe, a więc tym samym pacjenci ci nie stanowią docelowej puli pacjentów dla KRd.

W ramach analizy ekonomicznej podjęto próbę oszacowania wartości wskaźnika ICUR dla porównania KRd vs Kd, mimo opisanych istotnych ograniczeń dostępnych danych (wyniki tego oszacowania były zamieszczone w modelu ekonomicznym przedłożonym z wnioskiem refundacyjnym dla leku Kyprolis, ale nie zostały opisane w treści analizy). W tym celu m.in. wykorzystano wyniki jedyne go prospektywnego badania RWE (*Kawaji-Kanayama 2022*) gdzie takie porównanie zostało wykonane bezpośrednio, chociaż w niewielkiej populacji azjatyckiej (31 vs 19 pacjentów). Na potrzeby wspomnianych obliczeń przyjęto następujące główne założenia:

- **Ocena PFS:** krzywa PFS dla schematu Kd została odtworzona na podstawie krzywej dla KRd za pomocą $HR(PFS) = 0,426$ (95% CI: 0,161; 1,124) z badania *Kawaji-Kanayama 2022*;
- **Ocena OS:** krzywa OS dla schematu Kd została odtworzona na podstawie krzywej dla KRd za pomocą $HR(OS) =$ [czarna kropka] przybliżonego na podstawie $HR(PFS)$ z badania *Kawaji-Kanayama 2022*; w tym celu wykorzystano obliczenia autorów modelu centralnego dla leku Kyprolis, którzy wykonali dodatkowy przegląd systematyczny w celu identyfikacji badań klinicznych w populacji szpiczaka plazmocytowego, raportujących hazardy względne dla PFS i OS; w jego wyniku odnaleziono 17 badań RCT spełniających kryteria przeglądu i na podstawie publikowanych danych, metodą metaregresji opracowano modele korelujące $HR(OS)$ z $HR(PFS)$:

- HR(OS) = [REDACTED]
- HR(OS) = [REDACTED]

Drugi z przedstawionych modeli, dający wspomniany wynik [REDACTED] został wykorzystany w obliczeniach, ponieważ uzyskany za jego pomocą HR(OS) jest bardziej konserwatywny (w pierwszym przypadku otrzymano [REDACTED]).

Zgodnie z konserwatywnym podejściem nie uwzględniono także HR(OS) bezpośrednio z badania *Kawaji-Kanayama 2022*, który wynosił HR = 0,231.

- **Ocena czasu trwania terapii:** oszacowano przy założeniu stałego hazardu względnego czasu leczenia względem PFS; hazard ten ([REDACTED]) obliczono w oparciu o podstawowe modele przeżycia (PFS i czasu leczenia) dopasowane do danych z badania *ENDEAVOR* i przyjęte w analizie *AE Kyprolis 2019*.

Uzyskane wyniki dla porównania schematów KRd i Kd przedstawia Tabela 6 oraz Tabela 9 w niniejszym dokumencie.

<i>AE Kyprolis 2019</i>	Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana, Kraków, luty 2019, aktualizacja: wrzesień 2019.
<i>Kawaji-Kanayama 2022</i>	Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Muramatsu A, et al. Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. <i>Cancer Reports</i> . 2022;5(2). doi:10.1002/cnr2.1476
<i>NCCN 5.2022</i>	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 5.2022 – March 9, 2022.
<i>Giannopoulos 2021</i>	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021.
<i>NICE Kyprolis 2020a</i>	Single Technology Appraisal Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for treating multiple myeloma after at least 1 previous therapy [ID1493] Committee Papers. Document B Company evidence submission January 2020. Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta695/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9082067293 Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
<i>Onda 2022</i>	Onda Y, Kanda J, Kaneko H, Shimura Y, Fuchida S I, Nakaya A, Itou T, Yamamura R, Tanaka H, Shibayama H, Shimazu Y, Uchiyama H, Yoshihara S, Adachi Y, Matsuda M, Hanamoto H, Uoshima N, Kosugi S, Ohta K, Yagi H, Kanakura Y, Matsumura I, Hino M, Nomura S, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J. Real-world effectiveness and safety analysis of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone and carfilzomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter retrospective analysis. <i>Ther Adv Hematol</i> 2022; 13:20406207221104584
<i>Steinmetz 2020</i>	Steinmetz HT, Singh M, Lebioda A, Gonzalez-McQuire S, Rieth A, Schoehl M, Poenisch . Patient Characteristics and Outcomes of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Patients Treated with Proteasome Inhibitors in Germany. <i>Oncol Res Treat</i> 2020; 43(9):449-459

W odniesieniu do uwagi dotyczącej przeglądu systematycznego (punkt 2 Pisma):

Analitycy AOTMiT wskazali, że „W kryteriach kwalifikacji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy uwzględniono populację szerszą niż wnioskowana (tj. wiek ≥ 18 lat, chorzy na opornego

lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, uprzednie leczenie ≥ 1 i ≤ 3 liniami leczenia oraz ECOG 0-2”.

Takie podejście we wszystkich analizach dla leku Kyprolis przyjęto w związku z planowanym rozszerzeniem obowiązującego wskazania w obrębie populacji chorej na szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawiono zatem dowody naukowe obejmujące populację rejestracyjną dla leku Kyprolis, a więc zarówno pacjentów leczonych już w ramach obowiązującego programu lekowego, jak również chorych, którzy uzyskają możliwość stosowania analizowanego leczenia w ramach wnioskowanych kryteriów poszerzających, czyli łącznej populacji dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, ze stanem sprawności ECOG 0-2, u których zastosowano co najmniej 1 i nie więcej niż 3 poprzednie linie leczenia. Uznano zatem za niecelowe i nieuprawnione zawężanie dostępnych danych literaturowych wyłącznie do specyficznej populacji chorych jeszcze nieobjętych leczeniem KRd w ramach finansowania ze środków publicznych. Należy przy tym podkreślić, że obecne polskie szczegółowe warunki finansowania KRd zostały sztucznie zawężone względem badania rejestracyjnego i nie wynikają z żadnych wytycznych klinicznych, nie należy oczekiwać zatem badań klinicznych dedykowanych dokładnie podgrupie pacjentów nieobjętych finansowaniem. Poza tym takie ograniczenie populacji skutkowało by zmniejszeniem wiarygodności przedstawianych danych z uwagi na małą liczebność analizowanych podgrup czy nawet brak wyników w niektórych z nich (w raporcie opisano wyniki w dostępnych podgrupach). Byłoby to także dodatkowe ograniczenie, które należałoby rozpatrywać w trakcie oceny możliwości wykonania porównania pośredniego. Również w zakresie globalnego modelu ekonomicznego poddanego adaptacji do warunków polskich, modele PFS, OS i TTD dla ocenianych interwencji nie były dostosowywane do specyfiki polskiego programu lekowego. Co więcej, przyjęcie szerszych kryteriów włączenia sprawiło, że wiarygodność zewnętrzna analizowanej próby *ASPIRE* była wysoka, a charakterystyka uwzględnionych w niej pacjentów była zgodna z kryteriami proponowanego programu lekowego. Należy przy tym podkreślić, że poprzednią ocenę AOTMiT z 2018 roku i decyzję refundacyjną dotyczącą finansowania schematu KRd w zawężonej populacji docelowej oparto ostatecznie na szerokim przeglądzie systematycznym i wynikach badania *ASPIRE*.

Na konieczność objęcia refundacją leków hematologicznych zgodnie z ich wskazaniami rejestracyjnymi wskazują również eksperci kliniczni, m.in. prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos, członek prezydium Polskiej Grupy Szpiczkowej (*Hematoonkologia* 2022).

<i>Hematoonkologia</i> 2022	Hematoonkologia. Trochę bliżej międzynarodowych standardów leczenia szpiczaka plazmocytoowego Komentarze ekspertów w związku z marcową listą refundacji leków. 1.03.2022. Dostępne online: https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/news/id/5156-troche-blizej-miedzynarodowych-standardow-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-komentarze-ekspertow-w-zwiazku-z-marcowa-lista-refundacji-lekow Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
--	--

W odniesieniu do uwagi do przeglądu systematycznego (punkt 3 Pisma):

Analitycy Agencji wskazali, że „W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w bazie Cochrane nie użyto hasel słownikowych, w tym dla karfilzomibu.”

W ramach przedstawionych kwerend, w tym dotyczących bazy Cochrane, każdorazowo szczegółowo zaznaczano czy wprowadzano tekstowo słowo kluczowe czy dodatkowo definiowano także odwołanie do haseł słownikowych. W przypadku niektórych słów kluczowych w bazie Cochrane (np. karfilzomib) nie odwoływano się do haseł słownikowych, ponieważ nie były one indeksowane w słowniku MeSH.

Odnośnie uwagi dotyczącej przeglądu systematycznego (punkt 4 Pisma):

Analitycy AOTMiT wskazali, że „Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia) – pominięto charakterystykę badania Martino 2022”.

Należy podkreślić, że w treści AKL zaznaczono wyraźnie, że publikacja *Martino 2022* prezentowała zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych do przeglądu badaniach *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021* oraz dodatkowo tylko 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane. Ponieważ wspomniana publikacja obejmowała w większości chorych opisanych już szczegółowo z prób *Conticello 2019*, *Mele 2021*, *Palmieri 2020* i *Rocchi 2021*, co zaznaczono również w treści przedłożonej analizy klinicznej w opisie metodyki badań rzeczywistej praktyki klinicznej, nie traktowano wyników z niej jako oddzielnego badania, a jedynie dopisano podsumowania zbiorcze z tej publikacji w opisie skuteczności i bezpieczeństwa, bez tabelarycznej charakterystyki łącznej, jakby to poczyniono w przypadku odrębnej próby. Nie mniej jednak, odpowiadając na prośbę AOTMiT, poniżej zamieszczono tabelaryczny opis metodyki i głównych wyników publikacji *Martino 2022*.

<i>Martino 2022</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana: 16 (zakres: 1-50) miesięcy
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Włochy)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Zmienne kategoryczne porównywano z użyciem testu χ^2 . Przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05.		
Interwencja i komparatory	KRd: karfilzomib podawano w postaci 10-minutowego wlewu w dniu 1., 2., 8., 9., 15. i 16. (dawka początkowa 20 mg/m ² w 1. i 2. dniu 1 cyklu, dawka docelowa: 27 mg/m ²) w cyklach 1-12, a następnie w dniu 1., 2., 15. i 16. podczas cykli 13-18 lub po tym okresie w zależności od decyzji badacza. Lenalidomid w dawce 25 mg podawano w dniach 1-21 28-dniowego cyklu, a deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 15. i 16. cyklu. Dawka początkowa lenalidomidu była dopasowywana w zależności od funkcjonowania nerek pacjenta – był kontynuowany do momentu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej		

	<p>toksyczności. Starsi pacjenci otrzymywali dawkę 20 mg. Dawka każdego leku mogła być dopasowana, zgodnie z wytycznymi charakterystyki danego produktu leczniczego, w przypadku występowania chorób współtowarzyszących.</p> <p>Mediana cykli KRd: 11. 93 chorych otrzymało > 18 cyklu, z których 33 zakończyło terapię karfilzomibem po 18 cyklach, a 60 kontynuowało KRd przez okres > 18 cykli do momentu wystąpienia progresji bądź nieakceptowalnej toksyczności.</p>			
Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z RRMM ▪ Leczenie KRd w okresie od grudnia 2015 r. do grudnia 2018 r. w ramach 4 badań (<i>Conticello 2019, Mele 2021, Palmieri 2020 i Rocchi 2021</i>) + dodatkowo dane dla 20 chorych, wcześniej niepublikowane 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Stadium wg ISS (%)	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecne wyjściowo, FISH (%)
N = 600	64 (33-85)	295 (49,2%)	I: 219/559 (39,2%) II: 159/559 (28,4%) III: 181/559 (32,4%)	57/231 (24,7%)
Przeływ chorych	Do badania retrospektywnie włączono 600 pacjentów.			
Główne wyniki				
Analiza skuteczności	<p>Mediana PFS wyniosła 22 miesiące, a 2-letnie PFS 47,6%</p> <p>Mediana OS wyniosła 34,8 miesiąca, a 2-letnie OS 63,5%</p> <p>ORR odnotowano u 479 pacjentów (79,9%), CR u 163 chorych (27,2%), VGPR u 162 pacjentów (27%), a PR u 154 chorych (25,7%); MR/SD/PD występowała u 121 pacjentów (20,1%)</p>			
Analiza bezpieczeństwa	<p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były hematologiczne i sercowo-naczyniowe. U większości pacjentów (49,3%) występowało obniżenie stężenie hemoglobiny w jakimkolwiek stopniu nasilenia. Co najmniej 82 chorych (14%) wymagało wsparcia z przetoczeniami EPO i/lub czerwonych krwinek. Neutropenię 3-4. stopnia stwierdzono u 80 pacjentów (13%) – u co najmniej 36</p>			

	<p>pacjentów (6%) wymagała ona podania G-CSF. Wskaźnik zakażeń i gorączka nieznanego pochodzenia wystąpiła u 30,8% pacjentów. 7 pacjentów doświadczyło zakażeń 3-4. stopnia nasilenia</p> <p>Najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym były zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego, które stwierdzono 35% chorych. Obejmowały one głównie nadciśnienie (85 chorych [14,5%]) i było ono leczone wg wskazań kardiologa z dodaniem lub zmianą leków przeciwnadciśnieniowych. Poza tym odnotowano niewydolność serca, arytmie i zdarzenia zakrzepowe. Niewydolność serca 3-4. stopnia nasilenia została stwierdzona u 15 chorych (2,5%), podczas gdy ostre zdarzenia, takie jak epizody niedokrwienne, odnotowano u 2 pacjentów. Zaburzenia rytmu występowały u 21 pacjentów (3,6%), głównie było to migotanie przedsionków. Toksyczność naczyniowa została zaobserwowana u 55 pacjentów – charakteryzowała się ona wystąpieniem głębokiej zakrzepicy i udaru mózgu. Neurologiczne AEs 3-4. stopnia nasilenia, takie jak neuropatia (czuciowa/ruchowa), wystąpiły u co najmniej 28 (4,7%) pacjentów. Objawy żołądkowo-jelitowe odnotowano u 96 pacjentów (16,5%), w tym u 13 chorych miały one 3-4. stopień nasilenia</p> <p>Odsetek chorych kończących terapię: 12,3%</p> <p>Najczęstsze hematologiczne AEs – ogółem i \geq 3. stopnia nasilenia: niedokrwistość – 296 (49,3%) i 55 (9,2%), neutropenia – 256 (42,7%) i 80 (13,3%) oraz małopłytkowość – 255 (42,5%) i 65 (10,8%)</p> <p>Najczęstsze niehematologiczne AEs – ogółem i \geq 3. stopnia nasilenia: toksyczność sercowo-naczyniowa/zdarzenia zakrzepowe – 210 (35%) i 61 (10,1%), toksyczność żołądkowo-jelitowa – 99 (16,5%) i 13 (2,2%), toksyczność wątrobowa – 35 (5,8%) i 7 (1,2%), zakażenia/gorączka nieznanego pochodzenia – 185 (30,8%) i 42 (7%) oraz toksyczność skórna – 30 (5%) i 6 (1%)</p>
<p>Uwagi</p>	
<p>Publikacja <i>Martino 2022</i> prezentowała zbiorczą analizę chorych uwzględnionych we włączonych już do raportu próbach <i>Conticello 2019</i>, <i>Mele 2021</i>, <i>Palmieri 2020</i> i <i>Rocchi 2021</i> oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane. Z uwagi na to, że publikacja ta obejmowała w większości chorych opisanych w raporcie już z prób <i>Conticello 2019</i>, <i>Mele 2021</i>, <i>Palmieri 2020</i> i <i>Rocchi 2021</i>, nie traktowano wyników z niej jako oddzielnego badania, a jedynie dopisano podsumowania zbiorcze z tej publikacji w opisie skuteczności i bezpieczeństwa rozdziału prezentującego wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej</p>	

Ponadto w komentarzach AOTMiT zaznaczono, że „przeгляд nie zawiera wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniach: wskazano jedynie parametry oceniane w badaniu ASPIRE, natomiast pominięto parametry oceniane w badaniach praktyki klinicznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia), a także informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu

przed jego zakończeniem (informacje te podano wyłącznie dla badań ASPIRE i Conticello 2019) (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia)”.

Jako odpowiedź na poniższą uwagę w następnej tabeli zebrano parametry oceniane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej włączonych i opisanych w AKL.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej – analizowane parametry	
<i>Byun 2020</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, ocena bezpieczeństwa
<i>Calafiore 2020</i>	Ocena bezpieczeństwa
<i>Chari 2020</i>	Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w ≥ 2 linii terapii (z dopasowaniem i bez dopasowania), mediana czasu do kolejnej linii leczenia w 2 lub 3 linii terapii
<i>Conticello 2019</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, ocena bezpieczeństwa
<i>Davies 2021</i>	Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w ≥ 2 linii terapii (z dopasowaniem i bez dopasowania), mediana czasu trwania terapii w ≥ 2 linii terapii
<i>Duarte 2021</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, ocena bezpieczeństwa
<i>Kawaji-Kanayama 2022</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, ocena bezpieczeństwa
<i>Lee 2021</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, ocena bezpieczeństwa
<i>Mele 2021</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, ocena bezpieczeństwa, porównanie między chorymi, którzy po KRd otrzymali ASCT z pacjentami, którzy go nie otrzymali, ocena bezpieczeństwa
<i>Onda 2022</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, porównanie między chorymi, którzy po KRd otrzymali ASCT z pacjentami, którzy go nie otrzymali, ocena bezpieczeństwa, ocena bezpieczeństwa
<i>Palmieri 2020</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, nawrót choroby, odsetek pacjentów z remisją, ocena bezpieczeństwa
<i>Rocchi 2021</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, nawrót choroby, ocena bezpieczeństwa
<i>Steinmetz 2020</i>	PFS, OS, odpowiedź na leczenie
<i>Wang 2013</i>	PFS, odpowiedź na leczenie, ocena bezpieczeństwa

Odnosząc się do braku informacji na temat odsetka chorych przedwcześnie kończących udział w próbach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazać trzeba, że większość z nich (12/14; 86%) miała charakter retrospektywny i autorzy publikacji do nich w ramach danych na temat przepływu chorych ograniczyli się w zasadzie do informacji o liczbie pacjentów uwzględnionych w badaniu (z kolei dane na temat odsetka pacjentów przerywających prowadzoną terapię, a nie udział w badaniu,

zaprezentowano w AKL w ocenie bezpieczeństwa rozdziału dotyczącego opisu wyników prób RWE). Podobnie było w jedynych dwóch publikacjach prospektywnych prezentujących ocenę w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej włączonych do przedłożonej AKL: *Kawaji-Kanayama 2022* i *Wang 2013*.

Conticello 2019	Conticello C, Romano A, Del Fabro V, Martino E A, Calafiore V, Sapienza G, Leotta V, Parisi M S, Markovic U, Garibaldi B, Leotta S, Cotzia E, Innao V, Mannina D, Neri S, Musso M, Scalone R, Cangialosi C, Acquaviva F, Cardinale G, Merenda A, Maugeri C, Uccello G, Poidomani M, Longo G, Carlisi M, Tibullo D, Di Raimondo F. Feasibility, Tolerability and Efficacy of Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Refractory Myeloma Patients: A Retrospective Real-Life Survey of the Sicilian Myeloma Network. <i>J Clin Med</i> 2019; 8(6)
Martino 2022	Martino E A, Conticello C, Zamagni E, Pavone V, Palmieri S, Musso M, Tacchetti P, Mele A, Catalano L, Vigna E, Bruzzese A, Mendicino F, Botta C, Vincelli I D, Farina G, Barone M, Cangialosi C, Mancuso K, Rizzello I, Rocchi S, Falcone A P, Mele G, Reddicono G, Garibaldi B, Iaccino E, Tripepi G, Gamberi B, Di Raimondo F, Musto P, Neri A, Cavo M, Morabito F, Gentile M. Carfilzomib combined with lenalidomide and dexamethasone (KRd) as salvage therapy for multiple myeloma patients: italian, multicenter, retrospective clinical experience with 600 cases outside of controlled clinical trials. <i>Hematol Oncol</i> 2022
Mele 2021	Mele A, Prete E, De Risi C, Citiso S, Greco G, Falcone AP, Sanpaolo G, Mele G, Giannotta A, Vergine C, Reddicono G, Palazzo G, Sabatelli S, Germano C, Miccolis R, Curci P, Palumbo G, Offidani M, Rizzi R, Cascavilla N, Pastore D, Di Renzo N, Mazza P, Tarantini G, Guarini A, Capalbo S, Specchia G, Greco A, De Francesco R, Sibilla S, Toniafili L, Morciano MR, Pavone . Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience of Rete Ematologica Pugliese (REP). <i>Ann Hematol</i> 2021; 100(2):429-436
Palmieri 2020	Palmieri S, Rocco S, Vitagliano O, Catalano L, Cerchione C, Vincelli ID, Scopelliti A, Gentile M, Farina G, Barone M, Gagliardi A, Esposito D, Arcamone M, Amico V, Fontana R, Sementa A, Sica A, Svanera G, Pane F, Ferrara . KRd (carfilzomib and lenalidomide plus dexamethasone) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in the real-life: a retrospective survey in 123 patients. <i>Ann Hematol</i> 2020; 99(12):2903-2909
Rocchi 2021	Rocchi S, Tacchetti P, Pantani L, Mancuso K, Rizzello I, di Giovanni Bezzi C, Scalese M, Dozza L, Marzocchi G, Martello M, Barilà G, Antonioli E, Staderini M, Buda G, Petrini M, Cea M, Quaresima M, Furlan A, Bonalumi A, Cavo M, Zamagni . A real-world efficacy and safety analysis of combined carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Hematol Oncol</i> 2021; 39(1):41-50
Wang 2013	Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalierchik E, Huang M, Orlowski RZ, Niesvizky . Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. <i>Blood</i> 2013; 122(18):3122-3128

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą przeglądu systematycznego (punkt 5 Pisma):

Analitycy Agencji zaznaczyli, że „Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W ramach AKL, w ramach opisu wyników badania ASPIRE nie przedstawiono wyników dla następujących punktów

końcowych: TP i MRD, natomiast dla porównania KRd vs DVd wyniki przedstawiono tylko dla punktów końcowych odnoszących się do skuteczności (tj. PFS i OS), pomijając porównanie w zakresie bezpieczeństwa stosowania tych schematów”.

Odpowiadając na tę uwagę zaznaczyć trzeba, że podczas definiowania poszukiwanych w ramach przeglądu systematycznego punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami EMA, FDA i *International Myeloma Workshop*, wypisano wśród nich czas do progresji choroby (TTP) oraz brak (niewykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD).

Dane dotyczące MRD nie zostały odnaleziono we włączonych publikacjach do badania *ASPIRE*, stąd ich brak w przedłożonej AKL w opisie tej próby. Natomiast tabelą poniżej uzupełniono informacje dotyczące oceny TTP, która stanowiła dodatkowy punkt eksploracyjny próby.

Punkt końcowy	KRd N = 396	Rd N = 396	HR (95% CI)
Stewart 2015 (mediana obserwacji 32,3-31,5 miesiąca)			
TTP, mediana [miesiące]	31,4	19,4	0,62 (0,50; 0,76)

Z kolei dla porównania KRd vs DVd przedstawione w AKL wyniki obejmowały tylko ocenę PFS i OS, ponieważ jedynie takie informacje w tym zakresie zawierały odnalezione dokumenty prezentujące dane przeprowadzonego porównania pośredniego skorygowanego o charakterystyki wyjściowe (MAIC, ang. *Matching Adjusted Indirect Comparison*), a więc niepublikowany dokument *SMC 2019*, opracowany przez *Scottish Medicine Consortium* oraz opublikowany dokument *NICE 2020*, przygotowany przez *National Institute for Health and Care Excellence*. W ramach przedstawionej analizy klinicznej, bez dostępu do danych z poziomu pacjentów nie jest możliwe przeprowadzenie własnej analizy MAIC, więc można opierać się tylko na prezentowanych wynikach.

SMC 2019	Scottish Medicine Consortium. New Product Assessment Form: Carfilzomib. February 2019.
NICE 2020	NICE Single Technology Appraisal. Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for treating multiple myeloma after at least 1 previous therapy [ID1493]. Document B, company evidence submission. Version 2.0, 03/04/2020.

Odnosnie uwagi dotyczącej przeglądu systematycznego (punkt 6 Pisma):

Analitycy Agencji stwierdzili, że „Na podstawie informacji przedstawionych w analizie nie można jednoznacznie stwierdzić czy stosowano hasła słownikowe (Mesh) czy tylko hasła tekstowe.”

W raporcie przedstawiono kwerendy użyte w wyszukiwaniu wraz z liczbą trafień, kwerendy przedstawiono dokładnie w takiej postaci, w jakiej były wprowadzane w trakcie wyszukiwania, co pozwala jednoznacznie stwierdzić czy stosowano hasła słownikowe czy tekstowe. Jeżeli nie zastosowano odwołań do słownika oznacza, że w takiej postaci wprowadzono dane słowo kluczowe, dotyczyło to słów kluczowych nie indeksowanych przez słownik MeSH, np. w bazie Cochrane.

UWAGA DODATKOWA: W ramach uwag Agencji zaznaczono także, że „w AKL wskazano, że przeprowadzono ocenę możliwości wykonania porównania pośredniego, w ramach której przeprowadzono przegląd opublikowanych porównań pośrednich – proszę o przedstawienie metodyki i kryteriów włączenia przeprowadzonego przeglądu oraz wskazanie czy był to przegląd systematyczny”.

Rozpoczynając pracę nad raportem i rozpatrując możliwość wykonania porównania pośredniego oraz identyfikując jego możliwe ograniczenia wykonano niesystematyczny przegląd dostępnego piśmiennictwa w bazie Pubmed używając słów kluczowych „*indirect comparison OR network meta-analysis AND multiple myeloma*”. W wyniku tego odnaleziono publikację Cope 2020 stanowiącą aktualny przegląd opublikowanych różnego rodzaju pośrednich porównań schematów leczenia chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego. Szczegółowo opisano w nim problem możliwości wykonania porównania pośredniego oraz dostępne podejścia do tego zagadnienia w przypadku terapii antyszpiczakowych, które następnie poddano krytycznej ocenie. Publikacja ta odpowiadała na rozpatrywany problem i stanowiła podstawę do dalszej oceny możliwości wykonania porównania pośredniego z poszczególnymi komparatorami, a przegląd systematyczny dostępnych publikacji wykonany przez autorów został następnie zaktualizowany w ramach prac nad raportem. Metodykę tego przeglądu systematycznego porównań pośrednich wykonaną przez autorów publikacji Cope 2020 oraz jego aktualizacji przedstawiono w raporcie.

<i>Cope 2020</i>	Cope S, Toor K, Popoff E, Fonseca R, Landgren O, Mateos MV, Weisel K, Jansen JP. Critical Appraisal of Published Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses of Competing Interventions for Multiple Myeloma. Value Health. 2020 Apr;23(4):441-450.
------------------	--

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (punkt 7 Pisma):

W uwadze Agencji wskazano, że „*AE nie została przeprowadzona w dwóch wariantach – pominięto oszacowania z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy*”.

W przedłożonej analizie ekonomicznej dla leku Kyprolis, stosowanego w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, wyróżniono szereg kategorii kosztowych (leki, podanie, diagnostyka i monitorowanie leczenia, opieka terminalna). Wśród tych kategorii, jedynie koszty deksametazonu i prednizonu, stosowanych w skojarzeniu z głównymi lekami stosowanymi w rozważanym wskazaniu, mają kategorię dostępności uwzględniająca dopłatę pacjenta.

Jeśli chodzi o deksametazon, w analizie uwzględniono 15 refundowanych preparatów dostępnych dla pacjenta za opłatnością ryczałtową. Ponieważ średni ważony koszt 1 mg obliczono na podstawie publikowanych danych NFZ (komunikaty DGL), a które nie obejmują dopłat pacjentów, założono, że dopłaty te będą mieć znikomy wpływ na wynik analizy. W istocie, przyjęcie w obliczenia podwojonego kosztu jednostkowego deksametazonu ($0,6555 \text{ zł/mg} \times 2 = 1,3110 \text{ zł/mg}$; wprowadzone w komórce C45 w zakładce „Unit costs PL”), jako przybliżenie kosztu z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent), prowadzi do nieznaczącego wzrostu wskaźników ICUR. Przykładowo, dla porównania KRd vs Rd, wyjściowo opisywany w analizie ekonomicznej ICUR = 177 177 zł/QALY, przy podwojeniu kosztu deksametazonu wzrasta do wartości 177 664 zł, czyli o 0,27%, co zdecydowanie nie ma znaczenia dla wniosku z przeprowadzonej analizy. Warto zaznaczyć, że dokładna kalkulacja kosztu jednostkowego deksametazonu z perspektywy wspólnej z pewnością nie wykazałaby aż takiego wzrostu

kosztu tego leku, zatem należy oczekiwać, że uwzględnienie wskazanej przez AOTMiT dodatkowej perspektywy kosztowej prowadziłyby do jeszcze mniejszej zmiany głównego wyniku analizy ekonomicznej.

W przypadku prednizonu, udział kosztów (z perspektywy płatnika) z nim związanych (11% pacjentów stosujących schemat: bendamustyna + talidomid + prednizon) w koszcie dalszych linii leczenia (średnia █████ zł) wynosi zaledwie ok. 0,01%. Zwiększenie tego kosztu o niewielką dopłatę pacjenta nie miałyby zauważalnego wpływu na wynik końcowy analizy.

Podsumowując, widoczny jest brak zasadności rozszerzenia analizy ekonomicznej dla leku Kyprolis o perspektywę wspólną płatnika i pacjentów, gdyż spodziewany wynik w postaci wskaźnika ICUR praktycznie nie różniłby się od wyniku w przedstawionym wariantcie podstawowym analizy (perspektywa wyłącznie płatnika publicznego).

W odniesieniu do uwagi do analizy wpływu na budżet (punkt 8 Pisma):

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem leku Kyprolis, może on być stosowany w leczeniu „dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia”. Są to więc pacjenci, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, a więc chorzy już z chorobą oporną lub nawrotową, którzy mogą otrzymać leczenie kolejnej linii. Oszacowanie takiej populacji przedstawiono w analizie wpływu na budżet dla leku Kyprolis (Rozdział 4.1). Szczególnie, w Tabeli 6 przedstawiono prognozowane liczebności pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymują leczenie 2. linii w warunkach polskiej praktyki klinicznej, które uzyskano w oparciu o dane KRN oraz dane publikowane przez NFZ.

Tabela 1. Pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymują leczenie 2. linii.

Prognoza	2023	2024
Razem	1 413	1 461

Oszacowana łączna liczba pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, rocznie kwalifikujących się do rozpoczęcia drugiej linii leczenia (pierwszej na etapie choroby odpornej/nawrotowej) wynosi 1 413 osób w roku 2023 i 1 461 osób w roku 2024.

W odniesieniu do uwagi do analizy wpływu na budżet (punkt 9 Pisma), a także uwagi końcowej dot. „AE na str. 44”, proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga AOTMiT jest zasadna, gdyż przedstawiony opis analizy wpływu na budżet nie zawiera jasnej definicji założeń wariantów skrajnych. Założenia te pierwotnie miały znaleźć się w Tabeli 7 analizy, gdzie przedstawiono oszacowanie populacji docelowej w przypadku braku rozszerzenia wskazań dla schematu KRd oraz w przypadku ich rozszerzenia, oparte na wynikach badania ankietowego. W wariantcie podstawowym przyjęto wartości stanowiące uśrednienie odpowiedzi obu ankietowanych ekspertów, natomiast wariant minimalny i maksymalny przyjmują wartości z odrębnych ankiet. W poniższej tabeli przedstawiony pełne zestawienie liczebności wykorzystanych w analizie.

Tabela 2. Oszacowanie populacji docelowej w przypadku braku rozszerzenia wskazań dla schematu KRd oraz w przypadku ich rozszerzenia – wyniki badania ankietowego.

		1. rok	2. rok
Średnia szacowana liczba chorych na rMM rozpoczynających leczenie 2. linii		1 700	1 800
Brak rozszerzenia wskazań dla KRd	Pacjenci kwalifikujący się do HSCT	155	150
	Pacjenci niekwalifikujący się do HSCT	1 545	1 650
Rozszerzenie wskazań dla KRd (wariant podstawowy)	Liczba nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd (łącznie w aktualnie refundowanych i nowych rozszerzonych wskazaniach) według oszacowań ekspertów	■	■
	Wzrost liczby nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd po rozszerzeniu wskazań	■	■
Rozszerzenie wskazań dla KRd (wariant minimalny)	Liczba nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd (łącznie w aktualnie refundowanych i nowych rozszerzonych wskazaniach) według oszacowań ekspertów	■	■
	Wzrost liczby nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd po rozszerzeniu wskazań	■	■
Rozszerzenie wskazań dla KRd (wariant maksymalny)	Liczba nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd (łącznie w aktualnie refundowanych i nowych rozszerzonych wskazaniach) według oszacowań ekspertów	■	■
	Wzrost liczby nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd po rozszerzeniu wskazań	■	■

Wszystkie dane źródłowe oraz odpowiednie obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel.

W uwadze dodatkowej na str. 4 pisma Agencji odniesiono się do faktu wystąpienia na str. AE (w rzeczywistości dotyczy „AWB”) sformułowania będącego oczywistą omyłką pisarską – we wskazanym miejscu chodzi o wyniki analizy w wariantcie maksymalnym z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, którego założenia przedstawiono powyżej, w poprzednim akapicie.

W odpowiedzi na uwagę do analizy wpływu na budżet (punkt 10 Pisma), proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Na podstawie art. 15. ust. 2 Ustawy Refundacyjnej, można uznać, że w rozważanym wskazaniu, określonym zapisami proponowanego programu lekowego, lek Kyprolis nie kwalifikuje się do innej, istniejącej grupy limitowej, z uwzględnieniem podobnego działania terapeutycznego czy zbliżonego mechanizmu działania. Jednakże, ze względu na fakt, że Kyprolis objęty jest obecnie oddzielną grupą limitową w ramach obecnych wskazań refundacyjnych, a wnioskowana decyzja o objęciu refundacją poszerzy jedynie je poszerzy, zasadne jest wnioskowanie o finansowanie ocenianej technologii w ramach dotychczasowej grupy „1189.0, Karfilzomib”.

W odniesieniu do uwagi do analizy racjonalizacyjnej (punkt 11 Pisma), proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Tabelaryczne zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy racjonalizacyjnej, obejmuje w części parametry analizy wpływu na budżet dla leku Kyprolis, które zostały zestawione w odpowiednim dokumencie (Rozdział 6, Tabela 10 Analizy wpływu na budżet). Jeśli chodzi o obliczenia dotyczące rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Kyprolis,

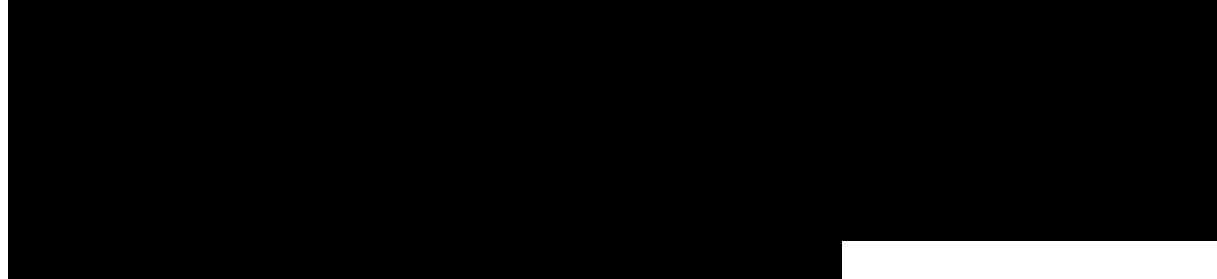
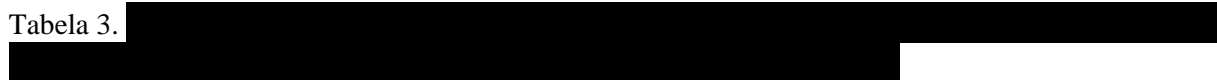


Tabela 3.



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



Tabela 4.



[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W odniesieniu do uwagi ogólnej (punkt 12 Pisma), proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizach dla leku Kyprolis (szczególnie w analizie wpływu na budżet) wykorzystano ankiety wypełnione przez następujących ekspertów:

- Ekspert 1: [REDACTED] (liczebność populacji otrzymującej schemat KRd – wariant maksymalny i podstawowy AWB, udziały poszczególnych schematów w leczeniu szpiczaka)
- Ekspert 2: [REDACTED] (liczebność populacji otrzymującej schemat KRd – wariant minimalny i podstawowy AWB, udziały poszczególnych schematów w leczeniu szpiczaka).

W odpowiedzi na prośbę o aktualizację danych dotyczących wysokości progu opłacalności, poniżej przedstawiono zaktualizowane ceny progowe leku Kyprolis.

Przyjmując obowiązującą na dzień dzisiejszy wysokość progu opłacalności równą 175 926 zł/QALY, zmianie ulegają ceny progowe produktu Kyprolis, przedstawione w ramach analizy ekonomicznej. Tabela 7 zawiera porównanie cen, które zostały skalkulowane w pierwotnej analizie oraz cen wynikających z aktualnej wysokości wspomnianego progu.

Dotatkowa uwaga Wnioskodawcy dotycząca zapisów programu B.54. leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), przedłożonego wraz z analizami projekt programu lekowego vs uzgodniony projekt programu lekowego, uwzględniający uwagi Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii z dnia 24.10.2022 r. (projekt przesłany pismem znak: PLR.4500.1710.2022.14.PRU, w załączeniu).

W uzgodnionym projekcie zapisów programu lekowego Konsultant Krajowy wskazał zmodyfikowane kryterium wyłączenia, gdzie dodano kryterium: „brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia”, które dodatkowo ma wpływ na wyniki AE oraz AWB przedłożonych z pierwotnym wnioskiem.

W pierwotnie złożonym wniosku czas leczenia schematem KRd określało wystąpienie progresji choroby, toksyczności lub maksymalna liczba cykli (18 cykli) – w zależności co wystąpiłoby wcześniej. W związku z tym, w pierwotnym programie lekowym mogli znajdować się także pacjenci ze stabilną

postacią choroby (ang. *stable disease*, SD), oraz którzy nie uzyskali przynajmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia, ale u których nie wystąpiła progresja choroby.

W badaniu ASPIRE stanowiącym główne źródło danych klinicznych dla leku Kyprolis w schemacie KRd, co najmniej częściową odpowiedź uzyskało 87% pacjentów, średni czas do uzyskania odpowiedzi w ASPIRE (Stewart 2015) w ramieniu KRd był krótki (1,6 mies.) a czas trwania odpowiedzi długi (mediana 28,6 mies.). W pierwotnym modelu ekonomicznym >6 cykli otrzymało 83% pacjentów, dlatego podjęto próbę oszacowania wpływu uwzględnienia kryterium zakończenia leczenia w sytuacji braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach. Założono, że kryterium to ma *de facto* wpływ głównie na zużycie i koszt związany z karfilzomibem, ponieważ efekt kliniczny u pacjentów kontynuujących leczenie między 6 a 18 cyklem, wciąż nie wykazujących odpowiedzi na leczenie jest prawdopodobnie zaniedbywalny. W materiałach dodatkowych (*Supplementary Appendix*) do publikacji Stewart 2015 zamieszczono wyniki PFS z badania ASPIRE, w podziale na poziom odpowiedzi w grupie KRd (na koniec badania). W zaktualizowanym modelu ekonomicznym, w porównaniu z jego pierwotną wersją wykluczono więc pacjentów uzyskujących stabilizację choroby (SD) i minimalną odpowiedź (MR) po 6 cyklu leczenia. Zgodnie z kryteriami programu lekowego wykluczano pacjentów z progresją choroby po 2 cyklach leczenia. Ponieważ analogiczne dane dla czasu leczenia nie były dostępne, wspomniane krzywe PFS wykorzystano do oszacowania średniej liczby cykli karfilzomibu, która zostanie uniknięta w związku z nowym kryterium zakończenia leczenia w programie.

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

W oszacowaniu oszczędności wynikających z ograniczenia długości leczenia uwzględniono wyłącznie koszt karfilzomibu, przyjmując konserwatywnie, że pozostałe koszty mają nieznaczący udział.

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

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

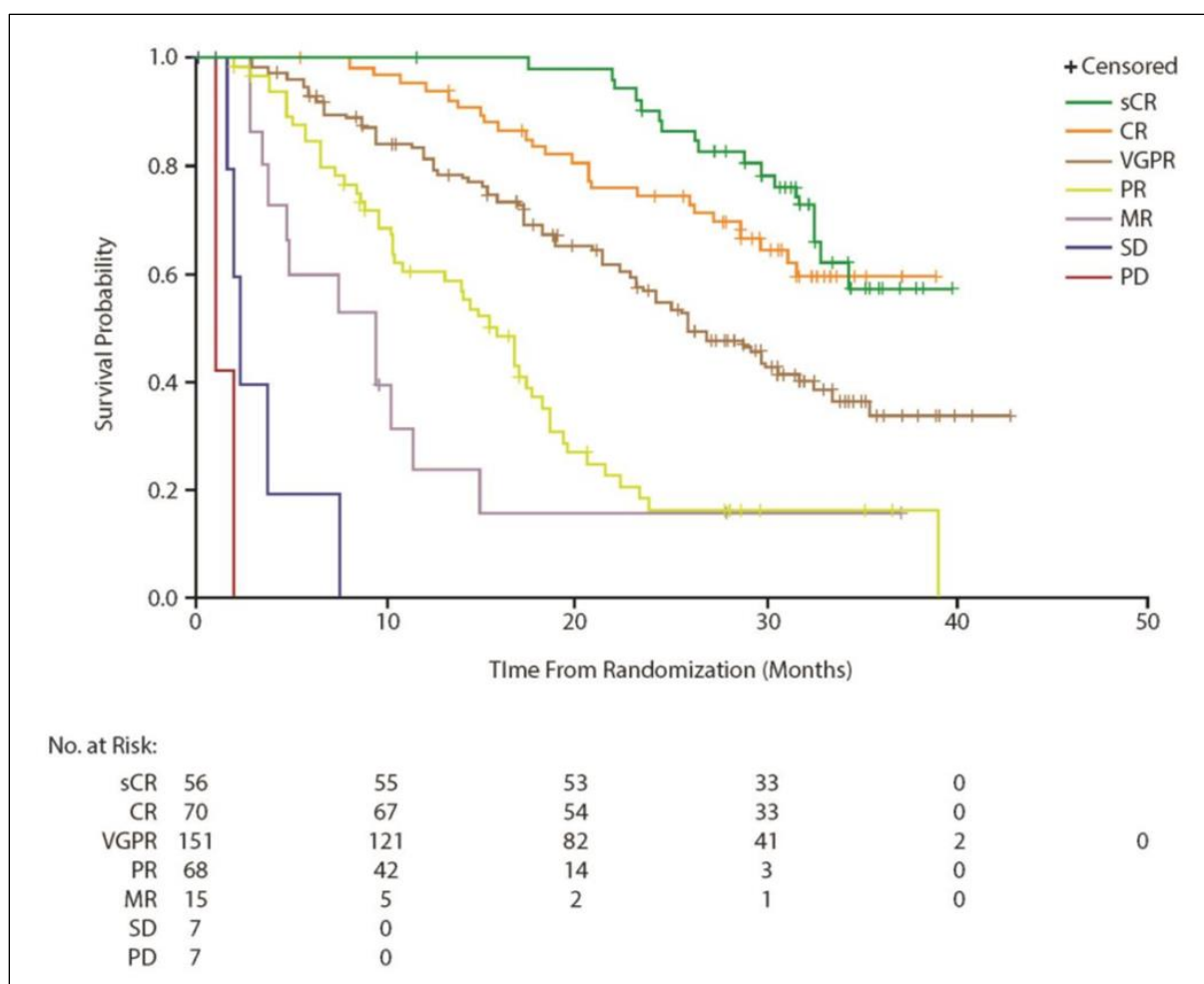


Tabela 5. Oszacowanie zużycia i oszczędności związanych z lekiem Kyprolis wynikających z wprowadzenia dodatkowego kryterium zakończenia terapii.

Poziom odpowiedzi	Przeskalowane udziały pacjentów z danym poziomem odpowiedzi	% pacjentów z PFS po 6 cyklu	średnia liczba dalszych cykli u odsetka pacjentów z PFS po 6 cyklu (max 18)	średnia liczba dalszych cykli (max 18) w przeliczeniu na całą populację leczonych	Koszty dodatkowych cykli i oszczędność z redukcji cykli karfilzomibu [zł]
PD	3,1%	■	■	■	■
SD	3,1%	■	■	■	■
MR	6,7%	■	■	■	■
				■	■

Z wykonanych obliczeń wynika, że średnia ważona oszczędność wynikająca z redukcji zużycia karfilzomibu wynosi 4 796 zł w przeliczeniu na jednego leczonego pacjenta. Uzyskaną wartość odjęto od całkowitych kosztów leczenia w ramieniu KRd modelu (szczegółowe obliczenia znajdują się w zakładce "6c_dropout" modelu ekonomicznego).

Poniżej przedstawiono **wyniki analizy ekonomicznej po uwzględnieniu dodatkowego kryterium zakończenia leczenia schematem KRd w programie lekowym.**

Tabela 6. Wyniki analizy podstawowej (wariant z uwzględnieniem RSS) po uwzględnieniu dodatkowego kryterium zakończenia schematu KRd po 6 cyklach.

Kategoria	KRd	Rd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	4,88 QALY	3,70 QALY	1,18 QALY
ICUR [za QALY]	████████████████████		
	KRd	DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	4,88 QALY	4,80 QALY	0,08 QALY
ICUR [za QALY]	████████████████████		
	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	4,88 QALY	4,10 QALY	0,78 QALY
ICUR [za QALY]	████████████████████		
	KRd	Kd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	4,88 QALY	3,52 QALY	1,36 QALY
ICUR [za QALY]	████████████████████		

^ zmiana względem pierwotnych wyników analizy.

W wyniku zastosowanej korekty, w przypadku porównania KRd vs Rd zmieniło się wnioskowanie z analizy ekonomicznej – poprzednio wartość wskaźnika ICUR przekraczała próg opłacalności, natomiast w wyniku przyjętej korekty, względem aktualnego progu opłacalności schemat KRd stał się **efektywny kosztowo**.

Tabela 7. Wyniki analizy progowej ceny produktu Kyprolis (aktualny próg opłacalności: 175 926 zł/QALY).

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto
	████████	
████████████████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████
	████████	
████████████████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████

[REDACTED]		
[REDACTED]		

W związku ze wzrostem progu opłacalności oraz dostosowaniem modelu do nowego kryterium zakończenia leczenia w programie lekowym B.54., nieznacznie zwiększeniu uległy wszystkie ceny progowe leku Kyprolis.

Poniżej przedstawiono wpływ rozważanej korekty także na wyniki analizy wpływu na budżet płatnika.

Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika (wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS) z i bez uwzględnienia dodatkowego kryterium zakończenia schematu KRd po 6 cyklach.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Populacja łączna (aktualnie refundowane wskazania KRd + nowe rozszerzone wskazania KRd)			
1. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
W tym:			
nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd			
1. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
aktualne wskazania refundacyjne KRd			
1. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2. rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wyniku uwzględnienia kryterium braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia, prognozowane wydatki płatnika publicznego zmniejszyły się o 9,5% w pierwszym i o 8,9% w drugim roku analizy wpływu na budżet dla leku Kyprolis.

Obliczenia dodatkowe

W związku z licznymi pytaniami ze środowiska lekarskiego odnośnie możliwości dawkowania karfilzomibu w schemacie raz w tygodniu, zdecydowano się w ramach dodatkowej analizy przedstawić oszacowania dla takiego dawkowania dla schematu KRd zgodnie z badaniem A.R.R.O.W.2.

Należy mieć na uwadze, że w istniejącym programie lekowym B.54. funkcjonują 2 schematy dawkowania leku Kyprolis:

- 1) 2 podania w tygodniu, jeżeli karfilzomib stosowany jest w schemacie KRd – tj. zgodny z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
- 2) 1 podanie w tygodniu, jeżeli karfilzomib stosowany jest w schemacie Kd – tj. zarejestrowany obecnie tylko przez amerykańską agencję FDA, ale zalecany przez wytyczne kliniczne i ekspertów klinicznych.

Schemat obejmujący dawkowanie 1 x tydz. w przypadku schmatu Kd został przyjęty przez Komisję Ekonomiczną po uwzględnieniu zaleceń środowiska eksperckiego, którzy wskazywali, że zgodnie z wynikami badania klinicznego A.R.R.O.W. (*Moreau 2018*) wynika, że schemat Kd podawany raz na tydzień (20/70 mg/m²) jest nie tylko mniej obciążający dla pacjenta, ale także bardziej skuteczny niż standardowy schemat z dwoma podaniami w tygodniu (20/27 mg/m²).

W przypadku karfilzomibu stosowanego z lenalidomidem, przeprowadzono podobne badanie porównujące alternatywne schematy dawkowania (badanie A.R.R.O.W. 2), którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane, ale planowane zakończenie badania to luty 2023 r. Karfilzomib w badaniu A.R.R.O.W. 2 podawano w schemacie raz w tygodniu (20/56 mg/m²) i porównywano z dawkowaniem zgodnym z obecną charakterystyką produktu Kyprolis (20/27 mg/m²).

dlatego poniżej zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet z jego uwzględnieniem. Przyjęto konserwatywnie, że oprócz zużycia karfilzomibu i liczby podań, pozostałe parametry modelu (m.in. skuteczność i czas stosowania schematu KRd) nie ulegną zmianie.

Tabela 9. Wyniki analizy podstawowej (wariant z uwzględnieniem RSS) dla alternatywnych schematów podawania karfilzomibu.

Kategoria	Schemat dawkowania 2 pod./tydz.			Schemat dawkowania 1 pod./tydz.		
	KRd	Rd	Inkrementalne	KRd	Rd	Inkrementalne
Całkowite koszty						
Uzyskane QALY	4,88 QALY	3,70 QALY	1,18 QALY	4,88 QALY	3,70 QALY	1,18 QALY
ICUR [za QALY]						
	KRd	DVd	Inkrementalne	KRd	DVd	Inkrementalne
Całkowite koszty						
Uzyskane QALY	4,88 QALY	4,80 QALY	0,08 QALY	4,88 QALY	4,80 QALY	0,08 QALY
ICUR [za QALY]						
	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne	KRd	Rd/DVd	Inkrementalne

Całkowite koszty	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	4,88 QALY	4,10 QALY	0,78 QALY	4,88 QALY	4,10 QALY	0,78 QALY
ICUR [za QALY]	████████			████████		
	KRd	Kd	Inkrementalne	KRd	Kd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	4,88 QALY	3,52 QALY	1,36 QALY	4,88 QALY	3,52 QALY	1,36 QALY
ICUR [za QALY]	████████			████████		

Dla każdego z przeprowadzonych porównań odnotowano minimalny wzrost wartości ICUR (0,3%-2,2%), wynikający z niewielkiego przyrostu łącznych kosztów związanych ze stosowaniem schematu KRd – schemat 1 podanie/tydz. wiąże się ze wzrostem zużycia karfilzomibu (56 mg/tydz. vs 54 mg/tydz.), który jednak w dużej mierze rekompensowany jest niższymi kosztami podania.

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika (wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS) dla alternatywnych schematów podawania karfilzomibu.

Schemat dawkowania 2 pod./tydz.			
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Populacja łączna (aktualnie refundowane wskazania KRd + nowe rozszerzone wskazania KRd)			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
W tym:			
nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████
aktualne wskazania refundacyjne KRd			
1. rok	████████	████████	█
2. rok	████████	████████	█
Schemat dawkowania 1 pod./tydz.			
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Populacja łączna (aktualnie refundowane wskazania KRd + nowe rozszerzone wskazania KRd)			
1. rok	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████

W tym:			
nowe (rozszerzone) wskazania refundacyjne KRd			
1. rok	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████
aktualne wskazania refundacyjne KRd			
1. rok	██████████	██████████	██
2. rok	██████████	██████████	██

W wyniku przyjęcia zmiany sposobu dawkowania leku Kyprolis, prognozowane wyniki analizy wpływu na budżet uległy **zmniejszeniu** o 2,7% w pierwszym, i o 0,7% w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. W przeciwieństwie do analizy ekonomicznej, wyniki AWB uległy poprawie, co wynika głównie z oszczędności generowanych zmniejszeniem zużycia karfilzomibu w pierwszym cyklu leczenia (w schemacie 2 pod./tydz. występują dwie początkowe dawki po 20 mg/m², a w schemacie 1 pod./tydz. tylko jedna). W dłuższym horyzoncie czasowym AWB „udział pierwszych cykli” w całkowitym zużyciu karfilzomibu maleje i w efekcie w dalszych latach należałoby oczekiwać niewielkich dodatkowych wydatków płatnika, wynikających ze zwiększenia dawki z 54 mg/tydz. na 56 mg/tydz.

Wydaje się zatem, że stosowanie karfilzomibu w schemacie rzadszego podawania jest praktycznie neutralne finansowo z perspektywy płatnika publicznego, a z pewnością niesie ze sobą znaczącą korzyść dla pacjenta. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do odpowiedzi na uwagi AOTMiT.

Stewart 2015 Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142–52.