

Odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Nucala® (mepolizumab), w zakresie niezgodności względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

*Dr med. Marcin P. Kaczor**

Mgr Mirosław Rolka

Mgr Łukasz Kaczyński

Mgr Konrad Pisarczyk

Mgr Monika Homa

Mgr Beata Serafin

Mgr Dariusz Pawlik

Mgr Rafał Wójcik

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Odpowiedź na pismo znak: OT.4351.31.2016.PK.13

zawierające uwagi Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:

Nucala, mepolizumab, 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, kod EAN: 5909991246617.

W przedmiotowym piśmie Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych stwierdził, iż przedłożone analizy są niezgodne względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 (dalej: Rozporządzenie):

1) AE zawiera analizę podstawową (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) – w analizach przyjęto założenie o dożywotnim stosowaniu mepolizumabu, natomiast w uzgodnionym programie lekowym widnieje zapis: „Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy powinno ono jednak w każdym przypadku ulec zawieszeniu na okres minimum 6 miesięcy (...)”. Modelowanie wykorzystane na potrzeby analizy ekonomicznej powinno odzwierciedlać w pełni zapisy programu lekowego i uwzględniać przerwę w terapii po 24 miesiącach leczenia oraz możliwość ponownego włączenia pacjenta do terapii. Powyższe założenia powinny zostać co najmniej przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Odp.

Analiza ekonomiczna została przygotowana z uwzględnieniem zapisów propozycji programu lekowego dla produktu Nucala, w której czas leczenia zdefiniowano następująco: „Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 36 miesięcy leczenia mepolizumabem **może zostać ono przerwane**, a pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu.”

Zapis ten wzorowany był na obowiązującym programie z udziałem omalizumabu: „Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. [REDAKTOWANE]”

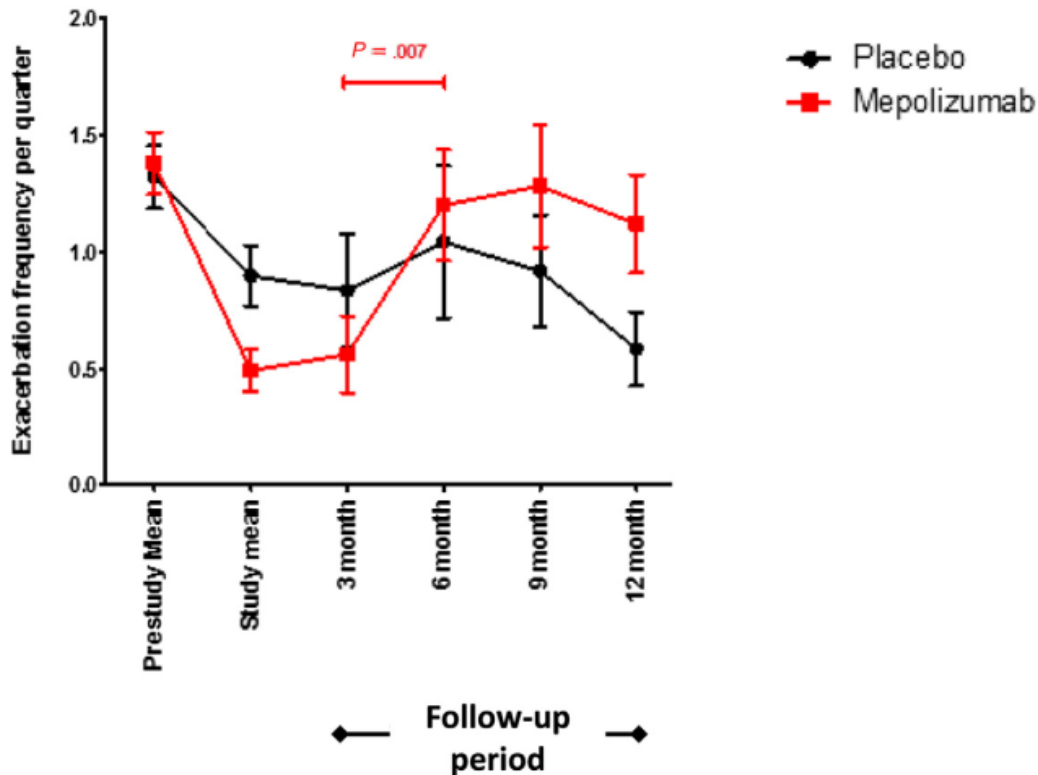
[REDAKTOWANE]. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu.”

Biorąc pod uwagę realia związane z realizacją obecnego programu lekowego z udziałem omalizumabu, zapis ten należy interpretować, jako brak ograniczenia w długości leczenia chorych w programie

(w przypadku utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czyli niższej częstości zaostrzeń). Takie samo założenie przyjęto więc dla mepolizumabu - po początkowej ocenie skuteczności po 24 tygodniach leczenia, chorzy stopniowo przerywają leczenie, ale nie ma z góry przyjętego ograniczenia czasu terapii. Jednocześnie centralny model ekonomiczny (adaptowany do warunków polskich) został skonstruowany przy założeniu ciągłości terapii, z możliwością trwałego zakończenia terapii, co dobrze odpowiadało proponowanym zapisom programu.

W wyniku prac nad ustaleniem treści programu, zapis dot. czasu leczenia uległ zmianie: *„Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy powinno ono jednak w każdym przypadku ulec zawieszeniu na okres minimum 6 miesięcy. W tym czasie pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), tak aby w przypadku istotnego jej pogorszenia, można było niezwłocznie ponownie rozpocząć podawanie leku. U chorych, u których w okresie zawieszenia nie dojdzie do pogorszenia kontroli astmy, leczenie mepolizumabem należy zakończyć po 12 miesiącach od momentu zawieszenia. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii mepolizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.”*

Nowy zapis w programie, wprowadzony po zakończeniu prac nad analizami HTA, wymusza odstawienie mepolizumabu na okres co najmniej 6 miesięcy u każdego pacjenta. W takiej sytuacji należy przyjąć, że możliwe są dwie sytuacje: (1) po odstawieniu mepolizumabu stan pacjenta pogarsza się natychmiast, lub (2) co bardziej prawdopodobne, dzieje się to stopniowo. Dostępne dowody naukowe wskazują, że w istocie, m.in. główny parametr skuteczności mepolizumabu – częstość zaostrzeń ulega pogorszeniu, osiągając po ok. 6 mies. poziom zbliżony do okresu sprzed rozpoczęcia leczenia mepolizumabem (Haldar 2014).



Można zatem wnioskować, że przez przynajmniej 3 miesiące po jego odstawieniu, efekt leku utrzymuje się na zbliżonym poziomie. Oznacza to, że przez ten okres uzyskuje się dodatkowy efekt kliniczny bez ponoszenia kosztów mepolizumabu. A zatem uwzględnienie tego efektu w analizie powodowałoby poprawę wyników (zmniejszenie wartości ICUR). **Poniżej przedstawiono uproszczone oszacowanie wpływu uwzględnienia w modelu przerw w terapii na wartość wskaźnika ICUR.**

Zakładając wymodelowany średni czas leczenia mepolizumabem w programie (█), który nie powinien ulec istotnej zmianie w tej sytuacji, można przyjąć, że łącznie przez okres █ koszty mepolizumabu nie byłyby ponoszone – w ciągu █ terapii możliwe będą średnio █ półroczne przerwy między █ okresami leczenia, czyli █ x 6/12/█

W tym samym czasie, w ciągu każdej z tych █ przerw w leczeniu przez 3 miesiące chory miałby kontrolę choroby na poziomie komparatora (brak dodatkowego efektu), zatem zyskany dodatkowy efekt zmniejszy się o: (█ x (3/12))/█

Różnice w kosztach i efektach generowane są w modelu przede wszystkim w okresie 8 lat leczenia mepolizumabem, można więc przyjąć, że uwzględnienie przerw w terapii spowoduje obniżenie kosztu inkrementalnego o █ oraz efektu inkrementalnego o █ Skorygowany ICUR dla wariantu podstawowego analizy z uwzględnieniem RSS wyniósłby:

$$\frac{\text{█} \times (1 - \text{█}\%)}{1,5537 \times (1 - \text{█}\%)} = \text{█} \text{ z\$/QALY}$$

i jest o **26%** niższy, niż w obecnej analizie.

Generalnie nasuwa się wniosek, że obecne założenie dotyczące czasu leczenia w programie lekowym ma charakter konserwatywny, gdyż zawsze uzyskanie dodatkowego efektu wiąże się z dodatkowym kosztem mepolizumabu. Uwzględniając nowe zapisy programu, przez pewien okres zyskiwany efekt nie pociąga za sobą kosztów programu lekowego. W zależności od tego, jak długo utrzymuje się odpowiedź na mepolizumab po jego odstawieniu, wpływ tego założenia na ICUR będzie różny, ale w każdym przypadku wartość ICUR będzie niższa, niż w wariancie podstawowym analizy.

Niestety, nie jest możliwe uwzględnienie tego założenia w obecnym modelu, gdyż nie został on do tego zaplanowany, a ewentualne modyfikacje byłyby skomplikowane i czasochłonne. Niemniej jednak, obecne podejście do oceny czasu leczenia w programie jest skrajnie konserwatywne, i można przyjąć, że faktyczna wartość ICUR jest bardziej korzystna dla leku, niż ta oszacowana w analizie ekonomicznej.

2) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4 (tj. „standardowej” ceny progowej) (§ 5 ust. 4 Rozporządzenia) – w analizie ekonomicznej, dla porównania Mepo+SoC vs SoC przedstawiono dwie wartości ceny zrównującej koszty terapii, w zależności od zaimplementowania RSS. W przypadku zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka cena zrównująca koszty porównywanych interwencji powinna być jedna, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym przez wnioskodawcę w przypadku analizy kosztów użyteczności. Przedstawienie dwóch wartości cen maksymalnych w ramach analizy minimalizacji kosztów oraz jednej wartości ceny progowej w przypadku analizy kosztów użyteczności jest niespójne.

Odp.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia) – w analizach nie odniesiono się w żaden sposób do zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W przypadku omalizumabu, który dla części wnioskowanej populacji stanowi komparator, brak jest badań RCT na podstawie, których wykazano wyższość wnioskowanej technologii, a co za tym idzie w tym przypadku można mówić o zachodzeniu okoliczności art. 13 ust. 3. W związku z powyższym można uznać, że nie spełnione są również § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia. Warto dodać, że cena, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia powinna być równa cenie przedstawionej przez wnioskodawcę w ramach CMA, jako cena zrównująca koszty terapii.

Odp.

Porównanie terapii Mepo + SoC vs Oma + SoC nie jest oparte na bezpośrednich dowodach z badań *head-to-head*, dlatego oprócz podstawowych wyników analizy minimalizacji kosztów, przedstawiono także wyniki kalkulacji ilorazów kosztów stosowania porównywanych technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów je stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a także kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której ilorazy te mają tę samą wartość. Odniesienie się do okoliczności braku badań *head-to-head* wraz z obliczeniami parametrów CUR znajduje się w załączniku 3.2 analizy ekonomicznej. Zaprezentowano w nim również ceny progowe, które są identyczne jak w przypadku minimalizacji kosztów i odnosi się do nich uwaga z punktu 2) powyżej.

4) Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) – w ramach analizy wrażliwości nie testowano wpływu długości terapii mepolizumabem oraz możliwości ponownego włączania pacjentów do programu lekowego na wyniki analizy. Dodatkowo w wariancie testującym redukcję dawki OCS w skojarzeniu z mepolizumabem jako wartość minimalną przyjęto redukcję dawek OCS o $\geq 50\%$, podczas gdy program lekowy mówi o redukcji na poziomie minimum 30% (Kryteria wyłączenia, pkt 2). Ze względu na brak długookresowych danych odnośnie efektywności klinicznej mepolizumabu utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w długookresowej fazie modelu również powinno zostać przetestowane. Ze względu na brak danych długookresowych warto również w ramach analizy wrażliwości przedstawić wyniki w horyzoncie czasowym dla którego dostępne są dane kliniczne.

W związku z powyższym można uznać, że dla wskazanych parametrów nie spełnione są również § 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia oraz § 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia.

Odp.

Jak wspomniano w odpowiedzi na uwagę nr 1), nie było możliwe zaimplementowanie w modelu okresów odstawienia leczenia mepolizumabem, dlatego parametr ten nie był oceniany w analizie wrażliwości. Można jednak uznać, że założenie przyjęte w analizie podstawowej o ciągłym leczeniu mepolizumabem ma charakter skrajnie konserwatywny, gdyż odstawienie leku wiąże się z czasowym utrzymywaniem się odpowiedzi przy braku kosztów programu lekowego. Zatem każdy z teoretycznych wariantów analizy wrażliwości generowałby wynik lepszy, niż w wariancie podstawowym. Uproszczona kalkulacja tego efektu przedstawiona w odpowiedzi na uwagę 1), prowadzi do zmniejszenia wartości ICUR aż o 26%.

W wyniku zmiany zapisów programu lekowego zmianie uległo także jedno z kryteriów kontynuacji leczenia, dotyczącej dawki OCS. Niestety, nie są dostępne dane pozwalające na precyzyjne oszacowanie tego parametru w analizie. Jednakże w analizie wrażliwości oceniano alternatywne wartości odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w programie. Wykazano, że nie mają one istotnego wpływu na końcowy wynik (ICUR). Wynika to z faktu, że w wykorzystanym modelu dodatkowy efekt uzyskiwany jest ściśle proporcjonalnie do dodatkowych nakładów finansowych, co powoduje, że oba parametry zmieniają się proporcjonalnie w tym samym stopniu. Dlatego też w wariantach z alternatywnym prawdopodobieństwem przerywania leczenia ICUR również nie ulega zauważalnej zmianie. Wydaje się więc, że wpływ zmodyfikowanego kryterium stosowania OCS na wynik analizy byłby nieistotny i pominięcie go w analizie nie ogranicza wnioskowania na jej podstawie.

Jeśli chodzi o długookresową odpowiedź na leczenie mepolizumabem, to dane takie obecnie są ograniczone. W literaturze nie odnaleziono jednakże informacji o przesłankach o jej osłabieniu w czasie długotrwałego leczenia. Zatem założenie o jej utrzymywaniu się na niezmiennym poziomie przez cały okres stosowania leku wydaje się prawidłowe. Jednocześnie skrócenie horyzontu czasowego do horyzontu badań klinicznych wydaje się niezasadne w świetle kryteriów kontynuacji leczenia w programie lekowym, którego celem jest uzyskanie i utrzymanie kontroli choroby u pacjentów z astmą ciężką w najdłuższym możliwym przedziale czasu.

Zatem program zakłada długookresowe leczenie pacjentów, a zasadność przyjętego założenia potwierdzają dane kliniczne dotyczące zanikania odpowiedzi na leczenie po zaprzestaniu podawania mepolizumabu (*Haldar 2014*) u pacjentów odnoszących korzyść kliniczną z leczenia. Dlatego wydaje się, że prawidłowy horyzont czasowy powinien obejmować cały okres leczenia w programie, a wyniki uzyskane dla krótszego horyzontu nie będą odzwierciedlać faktycznych warunków leczenia tym lekiem w Polsce.

Z technicznego punktu widzenia, skrócenie horyzontu w modelu powoduje, że wynik analizy nie odzwierciedla niskiego poziomu zaostrzeń w grupie chorych spełniających kryteria kontynuacji programu oceniane po 6 miesiącach, a jedynie średnią częstość zaostrzeń obliczoną dla wszystkich chorych, w tym tych z brakiem odpowiedzi, co prowadzi do nierealistycznego pogorszenia wyniku analizy.

Bibliografia:*Haldar 2014*

Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Ortega H, Pavord ID. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Mar;133(3):921-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.026. Epub 2014 Jan 10.