

Załącznik 1.

Odpowiedź na pismo Prezesa AOTMiT znak: OT.4331.35.2018.TI.3

W odpowiedzi na pismo AOTMiT o sygnaturze OT.4331.35.2018.TI.3, informujemy:

Ad. I. *„Analiza kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet*

[REDAKTOWANE] . Zdaniem Agencji analizy HTA powinny zostać przeprowadzone dla populacji zdefiniowanej zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie całości 5.4, 5 i 6 Rozporządzenia.”

Uprzejmie informujemy, że przedmiotowe analizy zostały uzupełnione o populację pediatryczną. [REDAKTOWANE]

Informujemy jednocześnie, że analizy nie ograniczono do pacjentów wcześniej nie leczonych lekami i będącymi przedmiotem programu lekowego, dlatego niezasadne jest twierdzenie, że ta populacja nie została uwzględniona w analizie. Zwracamy uwagę, że pacjenci ponownie włączani do programu lekowego podlegają tym samym warunkom leczenia. Jednocześnie zwracamy uwagę, że populacja kobiet w ciąży i karmiących piersią **nie jest** populacją docelową dla analizy - ChPL dla produktu leczniczego Inflectra wskazuje, że infliksymab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne, a kobiety nie mogą karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu infliksymabem. ChPL dla produktu Inflectra wyraźnie zaleca, że kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zajściu w ciążę, a stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia infliksymabem.

Ad. II. *„Analiza Kliniczna*

Przebieg systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną (5.4, ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (ACG 2018, WGO 2015, ACA 2013) jednym z zalecanych schematów terapeutycznych w populacji z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna jest inny inhibitor TNF - adalimumab. W związku z powyższym należałoby rozważyć produkt leczniczy Humira (adalimumab) jako technologię opcjonalną do oceny.”

Zwracamy uwagę, że przedmiotem wniosku jest [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W populacji tej adalimumab nie jest refundowany, stąd nie stanowi on refundowanej technologii opcjonalnej. W praktyce klinicznej, pacjenci Ci otrzymują standardową opiekę i to standardowa opieka stanowi refundowaną technologię opcjonalną dla leku Inflectra we wnioskowanym wskazaniu.

Ad III. "Analiza ekonomiczna"

W analizie wrażliwości **po mianie to istotny parametr modelu (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)**. W analizie wrażliwości wnioskodawca nie testował:

- *dłuższego horyzontu czasowego (dożywniowego). Zgodnie z wytycznymi Agencji, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różnice ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywni. Rozpatrywanie wydatków związanych z leczeniem w długiej perspektywie czasowej uzasadnione jest przewlekłym charakterem choroby i brakiem możliwości leczenia przyczynowego. Dodatkowo w związku z możliwością ponownego wtączenia do programu lekowego długość leczenia IFX przekroczy 2 - letni horyzont czasowy. Dożywni horyzont został zastosowany we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla produktu Inflectra w chorobie Leśniowskiego-Crohna (chLC): „Inflixymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, Analiza ekonomiczna. Warszawa, HealthQuest, wrzesień 2015”.*
- *analizy minimalizacji kosztów porównującej koszt stosowania IFX w ramach uzgodnionego programu lekowego i IFX rozliczanego w ramach procedury JGP.*
- *uwzględnienie spadku użyteczności związanego z koniecznością hospitalizacji lub przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego.”*

Analizę ekonomiczną uzupełniono o scenariusz minimalizacji kosztów porównujący koszt stosowania IFX w ramach uzgodnionego programu lekowego i IFX rozliczanego w ramach procedury JGP (Aneks 5 w dokumentach analizy ekonomicznej dla dzieci oraz analizy ekonomicznej dla dorosłych). Jednocześnie zwracamy uwagę, że scenariusz taki nie ma uzasadnienia, ponieważ hospitalizacja pacjentów [REDAKTOWANE] nie stanowi standardu opieki i brakuje przesłanek do zakładania, że procedury szpitalne są w ten sposób wykorzystywane. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dodatkowo, zwracamy uwagę, że logika przypisywania technologiom lekowym procedur szpitalnych jest sprzeczna z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Informujemy, że w modelu nie wyodrębniano osobnego stanu zdrowia związanego z hospitalizacją lub przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego i należy przyjąć, że dekrement

użyteczności związanych z tymi zdarzeniami jest zawarty w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu. Jednocześnie niski odsetek tych zdarzeń nie może wpływać w sposób istotny na wyniki, stąd analiza jest w tym przypadku zgodna z § 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia.

Informujemy również, że model szacuje koszty i efekty w horyzoncie zbliżonym do czasu trwania obserwacji klinicznych. Jak podkreślono w dyskusji, ekstrapolacja tych danych poza horyzont 2-letni jest obarczona dużym błędem szacunku (m.in. ze względu na sam charakter choroby, która przebiega z remisjami i nawrotami o nieprzewidywalnym schemacie czasowym) i wymagałaby zastosowania odmiennego modelu ekonomicznego. Jednocześnie zwracamy uwagę, że teoretycznie do powtórnego włączenia do leczenia kwalifikuje się <1% pacjentów uwzględnionych w modelu, stąd horyzont analizy nie jest istotnym parametrem modelu i tym samym analiza jest w tym przypadku zgodna z § 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia.

Ad. IV. "Analiza wpływu na budżet"

Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wynoszący 2 lata, jest niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku (§ 5 6. ust. 2 Rozporządzenia). Biorąc pod uwagę możliwość ponownego włączenia do programu lekowego populacji pacjentów dorosłych i populacji pediatrycznej oraz możliwość finansowania produktu leczniczego Flixabi (wyznaczającego podstawę limitu dla grupy 1050.3, blokery TNF - infliksimab) w ramach uzgodnionego programu lekowego (w uzgodnionym programie lekowym nie ma wyszczególnionych zapisów dla konkretnych postaci handlowych infliksimabu), horyzont wynoszący 2 lata wydaje się niewystarczający."

Uprzejmie informujemy, że horyzont analizy na budżet wydłużono do 4 lat. Dostosowano również model do aktualnej sytuacji refundacyjnej (uwzględniono podstawę limitu dla grupy 1050.3, blokery TNF - infliksimab obowiązującą zgodnie z Obwieszczenie refundacyjnym Ministra Zdrowia z dnia 29.08.2018 r.).