

Warszawa, dnia 09 października 2020 roku

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
Ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

**Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma znak WS.4331.3.2020.ES

W odpowiedzi na pismo nr WS.4331.3.2020.ES dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego

- Vosevi, Sofosbuvirum + Velpatasvirum + Voxilaprevirum, tabletki powlekane, 400mg + 100 mg + 100 mg, 28 tabl., EAN: 05391507143303 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”,

przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie.

Uwaga nr 1 dotycząca analizy ekonomicznej – nie zawiera analizy wrażliwości (§5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W związku z niespełnieniem powyższego wymagania, nie zostały spełnione również wymagania określone w §5. ust. 9 pkt 1-3 Rozporządzenia

1. W ramach analizy wrażliwości nie przedstawiono jakiegokolwiek analizy wrażliwości [...]

Jak zaznaczono w dokumencie analizy ekonomicznej, ze względu na istniejące przesłanki autorzy analizy zrezygnowali z przeprowadzenia analiz wrażliwości. Jednocześnie na tym etapie prac **uznajemy uwagę Agencji za zasadną**. Z tego powodu dokonano rozbudowania pliku obliczeniowego analizy, w którym dodano (oprócz istniejących umożliwiających zmianę cen leków) następujące opcje:

- możliwość zmiany średniej dawki dobowej rybawiryny (RBV),
- możliwość uwzględnienia przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Powyższa zmiana spowodowała konieczność aktualizacji dokumentu analizy ekonomicznej w następujących rozdziałach:

- uzupełniono rozdział 3.1.2, w którym przedstawione są dane dotyczące dawkowania RBV,
- uzupełniono rozdział 2.6 oraz dodano rozdział 3.3, w których przedstawiono dane i założenia dotyczące przerywania leczenia,
- dodano rozdział 5, w którym przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów oraz zmodyfikowano rozdział 3, z którego usunięto wariant

wyników *bez uwzględnienia RSS + ceny oficjalne komparatora* – ten znajduje się obecnie w rozdziale 5.

Ponadto z w/w powodów dokonano nieznacznych modyfikacji treści (pojedyncze zdania) w innych rozdziałach dokumentu analizy, jeżeli uznano to za konieczne. Autorzy analizy ekonomicznej nie zidentyfikowali innych kluczowych parametrów, które należy uwzględnić w ramach analizy wrażliwości, co zostanie wyjaśnione w dalszej części niniejszego pisma.

W celu zachowania spójności pomiędzy analizą ekonomiczną oraz wpływu na budżet (BIA), w pliku obliczeniowym analizy BIA również dodano możliwość zmiany średniej dawki RBV oraz uwzględnienia przerywania leczenia a w dokumencie tekstowym analizy BIA uzupełniono opis danych w rozdziałach 2.7 oraz 2.8 (dane i założenia), a także uzupełniono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości (aneks A.1 i A.2).

2. *W ocenie Agencji czynnikiem mogącym mieć istotny wpływ na kształt wyników analizy ekonomicznej jest koszt terapii. W przedstawionej analizie wnioskowanie oparte jest wyłącznie o koszty podania leku.*

Na pełny koszt terapii składają się: koszt leku i ich podania leków, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia. Opcjonalnie do kosztów związanych z pośrednio terapią można zaliczyć koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. **W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie koszty leków, zaś pozostałe kategorie kosztowe (w tym ich podania) zostały pominięte jako nieróżnicujące.** Szczegółowe uzasadnienie dla takiej metodyki znajduje się w rozdziale 2.7 dokumentu analizy ekonomicznej.

3. *Podkreślono w analizie ekonomicznej, że cena podania leku będzie miała dominujący wpływ na całkowite koszty terapii, nie określwszy stopnia tego wpływu, np. procentowo. Pominięto tym samym inne składowe oddziaływujące na koszty terapii [...].*

W odniesieniu do horyzontu czasowego w analizie ekonomicznej przyjęto, że koszty występujące w długim okresie są nieróżnicujące. W opinii Agencji zmiana długości horyzontu czasowego może prowadzić do powstania zmienności wynikającej z efektów terapii, w związku z czym zasadne jest przeprowadzenie analizy wrażliwości w tym zakresie.

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono ceny podania leku, ale koszty samych leków wynikające z ich cen. **Pozostałe kategorie kosztowe związane z terapią zostały pominięte jako nieróżnicujące.** Wskazanie, że koszt leku ma dominujący wpływ na całkowite koszty terapii miało na celu zaznaczenie, że w przypadku uwzględnienia wszystkich możliwych kategorii kosztowych, w tym długoterminowych, największy udział w całkowitych kosztach będą mieć i tak koszty leków, co można zweryfikować na podstawie innych ocenionych dotychczas przez Agencję analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C (np. Epclusa, Maviret).

W przypadku takiej samej skuteczności porównywanych interwencji, również potencjalne koszty w długim okresie, związane np. z leczeniem powikłań choroby będą nieróżnicujące, bez względu na to,

jak długi horyzont czasowy zostanie uwzględniony. Dodatkowo można zaznaczyć, że wyniki porównania pośredniego uzyskane w ramach analizy klinicznej wskazują na nieznacznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną dla terapii SOF/VEL/VOX względem komparatora [REDACTED] więc przyjęta w analizie ekonomicznej metoda ma charakter co najwyżej konserwatywny.

4. *Jednocześnie w analizie wrażliwości należałoby uwzględnić potencjalne odsetki pacjentów, u których nie zadziałała monoterapia preparatem Vosevi i proponowana byłaby im kontynuacja podawania tego preparatu w skojarzeniu z rybawiryną oraz wydłużeniem czasu terapii tym schematem do 24 tygodni (zgodnie z zaleceniami AASLD/IDSA z 2019 r.).*

Zgodnie z ChPL Vosevi oraz treścią proponowanego programu lekowego, w przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu 12-tygodniowej monoterapii Vosevi, po tym czasie należy zakończyć leczenie oraz odczekać kolejne 12 tyg. w celu oceny ostatecznej odpowiedzi wirusologicznej (tzw. SVR12). W tym okresie nie ma możliwości zaproponowania pacjentowi wydłużenia terapii o kolejne tygodnie. Jak zwracają uwagę klinicyści z Polskiej Grupy Ekspertów HCV: „(...) badanie (obecności HCV RNA – przypis red.) wykonane na zakończenie terapii nie informuje o jej skuteczności, gdyż nawet w przypadkach wyników dodatnich są obserwowane eliminacje zakażenia HCV po 12-tygodniowej obserwacji”.¹ W związku z powyższym, ewentualne leczenie przez 24 tygodnie w skojarzeniu z RBV byłoby kolejną linią leczenia, w przypadku braku stwierdzenia odpowiedzi klinicznej SVR12. W analizie ekonomicznej nie rozważano możliwości stosowania kolejnej linii leczenia.

Ponadto należy zaznaczyć, że schemat SOF/VEL/VOX + RBV 24 tyg., choć wymieniany przez niektóre wytyczne, nie jest uwzględniony w ChPL i w warunkach polskich byłby stosowany jako tzw. *off-label*, tymczasem wg zapisów programu lekowego wszystkie leki dawkuje się zgodnie z ChPL.

5. *Ponadto dawka czy okres stosowania rybawiryny może zależeć m.in. od masy ciała, jak również od genotypu wirusa HCV, stopnia zaawansowania marskości wątroby u pacjenta, czy też produktu leczniczego, który stosuje się w skojarzeniu.*

W obliczeniach uwzględniono średnią dawkę dobową RBV na podstawie dostępnych polskich danych dotyczących dawkowania tego leku dla chorych z przewlekłym WZW C. W ramach uzupełnienia analiz na uwagi Agencji uwzględniono możliwość zmiany wartości tego parametru.

Uwaga nr 2 dotycząca analizy ekonomicznej – w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

1. *W analizie klinicznej dostarczonej [...] nie przedstawiono badań RCT bezpośrednio dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanym komparatorem [...] w związku z czym zachodzą okoliczności przedstawione w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które zgodnie z § 5. ust. 6*

¹ Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu c w roku 2019 Polskiej Grupy Ekspertów HCV; Zakażenia XXI Wieku 2019;2(2); <http://mavipuro.pl/jourarch/Z2019014.pdf>



Rozporządzenia wymagają oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii oraz refundowanych komparatorów, a także ceny progowej, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER.

W ramach odpowiedzi na uwagę Agencji, **którą uznano za zasadną**, dokonano rozbudowania analizy. W pliku obliczeniowym analizy dodano obliczenia dla wartości CUR oraz cen progowych. Dodatkowo tę część analizy poszerzono o obliczenie wartości QALY w rocznym (52-tygodniowym) horyzoncie czasowym.

Powyższa zmiana spowodowała konieczność aktualizacji dokumentu analizy ekonomicznej w rozdz. 4.2 (wyniki analizy kosztów konsekwencji), rozdz. 3.4 (dane o jakości życia) oraz dokonano nieznacznych modyfikacji treści (pojedyncze zdania) w innych rozdziałach dokumentu analizy, jeżeli uznano za konieczne.

Uwagi dodatkowe

1. *Prosimy o wyjaśnienie adnotacji zamieszczonej na stronie nr 2 w analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej oraz analizie wpływu na budżet, cyt.: „Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.” W tekście ww. analiz nie odnaleziono informacji pochodzących ze źródeł eksperckich. Zwracamy się zatem z prośbą o przekazanie danych osobowych ekspertów ,jeżeli korzystali Państwo z ich usług.*

Adnotacja zamieszczona na stronie nr 2 w analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej o źródłach eksperckich zamieszczona została omyłkowo. W przypadku tych analiz nie korzystano z informacji pochodzących ze źródeł eksperckich. Dane osobowe ekspertów, których opinie zostały wykorzystane w ramach analizy wpływu na budżet zostały zamieszczone w dokumencie analizy w rozdz. A.4.

2. *Ponadto w odniesieniu do analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej prosimy o doprecyzowanie, czy w kwerendach do strategii i wyszukiwania użyto argumentu typu „tytuł/abstrakt/słowa kluczowe”.*

W rozdz. 2.3.1. Analizy Klinicznej oraz w aneksie A.1.1 Analizy Ekonomicznej, dotyczących strategii przeszukania baz danych zaznaczono, iż w trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów ani dodatkowych ograniczeń.

Z poważaniem,

Paweł Mierzejewski
Dyrektor ds. Relacji Zewnętrznych, Refundacji i Cen
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o