

Odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.24.2021.AZ.9

I. *W ramach analizy klinicznej (AKL):*

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa upadacytynibu i jego aktywnych komparatorów (z wyjątkiem adalimumabu). Według AKL wnioskodawcy (s. 236): W ramach NMA nie była wykonywana szczegółowa analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt niedostępności wyników jednakowych okresów obserwacji dla poszczególnych badań. Metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). Przedstawione w AKL porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych nie jest wystarczające; należy wykonać tabelaryczne zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa otrzymanych w poszczególnych badaniach włączonych do NMA przy ocenie skuteczności.

Odpowiedź: W AKL w ramach NMA nie była wykonywana szczegółowa analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). Porównanie profili bezpieczeństwa UPA oraz komparatorów (sekukinumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, tofacytynib oraz iksekizumab) przeprowadzono na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Zgodnie z uwagą w ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono (poglądowo) wyniki zestawienia danych z badania dla UPA i badań dla komparatorów dotyczących głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa (zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane).

II. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):

2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

[REDACTED]

[REDACTED] Również w badaniu SELECT-PsA 1 bezpośrednio porównującym upadacetynyb z adalimumabem wykazano istotne statystycznie różnice między ocenianymi interwencjami: w rozdz. 6.1.2 AKL wnioskodawcy wskazano, iż w 24 tyg. leczenia zanotowano również wyższy odsetek osiągnięcia odpowiedzi ACR20 wśród chorych stosujących UPA 15 mg w porównaniu do ADA 40 mg. **Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej;** w rozdz. 6.1.4: W grupie chorych stosujących UPA odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 po 24 tygodniach leczenia zanotowano u 52,4% chorych z grupy UPA 15 mg oraz 44,3% w grupie stosującej ADA. **Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie;** w rozdz. 6.3.2: W 24. tygodniu terapii odpowiedzi PASI 75, 90 i 100 wystąpiły odpowiednio u 64,0%, 41,6% i 26,6% chorych w grupie UPA 15 mg oraz u 58,8%, 45,0% i 27,5% chorych w grupie ADA 40 mg. **Różnice istotne statystycznie na korzyść UPA odnotowano w stosunku do PASI 75.** Dodatkowo wnioskodawca w AE wskazał, iż należy podkreślić, że w ramach Analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do jednego z leków dotychczas refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

[REDACTED]

Tym samym dla ww. porównań niespełnione są również kolejne punkty § 5 Rozporządzenia.

Odpowiedź: W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące upadacytynib z jednym z komparatorów (adalimumabem), dlatego zdecydowano o wykonaniu dodatkowo metaanalizy sieciowej (NMA) umożliwiającej jednoczesne porównywanie ze wszystkimi komparatorami. Należy przy tym podkreślić, że bezpośrednie porównanie oparte na wynikach randomizowanego, podwójnie zaślepionego i wielośrodkowego badania III fazy *SELECT-PsA 1* jest najbardziej wiarygodnym źródłem danych o skuteczności wnioskowanej interwencji ze względu na dobór próby zapewniający homogeniczność grup leczonych poszczególnymi interwencjami. W sytuacji udowodnionej statystycznie istotnej przewadze w skuteczności leczenia upadacytynibem względem inhibitora TNF-alfa (adalimumabu) wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów jest rozwiązaniem konserwatywnym. Wnioskowanie z wyników NMA jest natomiast obarczone większymi ograniczeniami niż w przypadku badania bezpośredniego. [REDACTED]

[REDACTED] wykazaną statystycznie znamiennej przewagę względem adalimumabu w badaniu bezpośrednim, wykonanie analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów nie należy rozpatrywać jako ograniczenie. Należy pamiętać, że w sytuacji wykazania istotnej statystycznie wyższej skuteczności względem inhibitora TNF-alfa w ramach dowodu najwyższej wiarygodności (badanie bezpośrednie), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):

a) Brak uzasadnienia dla pominięcia kosztów stosowania metotreksatu (MTX), który zgodnie z ChPL Rinvoq może być stosowany w skojarzeniu z upadacytynibem.

Odpowiedź: Zgodnie z ChPL Rinvoq upadacytynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, podobnie jak inne leki stosowane w ramach programu lekowego B.35. W związku z tym koszt metotreksatu uznano za nieróżniący, który nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy, a zatem nie był ostatecznie brany pod uwagę w obliczeniach.

b) Na dzień złożenia wniosku w obowiązującym programie lekowym B.35 zniesiono maksymalny nieprzerwany czas leczenia wynoszący 18 miesięcy, w związku z czym brak jest uzasadnienia dla przyjęcia 18-miesięcznego horyzontu czasowego w analizie.

Odpowiedź: W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej zdefiniowano ogólnie jako „perspektywę czasową, w której są szacowane wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami”. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT „horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów [...] W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.

W związku z tym, że w przedłożonej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy (18-miesięczny) niż dożywotni horyzont czasowy. Przyjęta długość horyzontu czasowego jest spójna z zapisami przedstawionymi w Wytycznych AOTMiT, a zrównanie jej z nieprzerywanym czasem leczenia w programie lekowym notowanym do końca 2020 r. jest

wyłącznie jednym z jednostkowych okresów możliwych do przyjęcia w analizie (w *Wytocznych AOTMiT* wspomniano o przykładowym okresie 1 roku, który również testowano w analizie wrażliwości). Fakt, iż w obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ŁZS nie ma ograniczenia czasowego terapii, nie wpływa na możliwość przyjęcia krótszego horyzontu czasowego analizy.

4. Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia):

Oszacowania w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet zostały przeprowadzone przy założeniu, że część pacjentów stosujących sekukinumab wymaga stosowania wyższej dawki leku w związku ze współistniejącą łuszczycą plackowatą. Jednak ze względu na fakt, że obecnie funkcjonuje oddzielny program lekowy obejmujący chorych z łuszczycą plackowatą, zasadność uwzględniania tych pacjentów w programie dla ŁZS jest wątpliwa. W opinii Agencji ww. oszacowania powinno przeprowadzić się nie uwzględniając tej grupy chorych.

W związku z powyższym niespełnione zostały również odpowiednie kolejne punkty § 5 i § 6 Rozporządzenia.

Odpowiedź: W uwadze nie przedstawiono obiektywnych przesłanek wskazujących jednoznacznie na to, dlaczego chorzy na ŁZS ze współistniejącą łuszczycą plackowatą mieliby być nieleczeni w programie lekowym B.35, a jednocześnie mieliby kwalifikować się do programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej. W przypadku współwystępowania chorób, zgodnie z danymi literaturowymi możliwe jest zarówno wcześniejsze rozpoznanie objawów łuszczycowych jak i stawowych. Dodatkowo możliwe jest spełnienie przez pacjenta kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym już na etapie, gdy obie choroby są u niego rozpoznane. Obliczenia średnich dawek sekukinumabu wykonano przy uwzględnieniu danych dotyczących dawkowania leku Cosentyx opisanych w części poświęconej

łuszczycowemu zapaleniu stawów, w związku z czym Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko o prawidłowym oszacowaniu dawek SEK.

5. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia):

a) Brak uzasadnienia dla założenia, że w roku, w którym chory rozpoczyna udział w PL, jest objęty terapią pierwszoliniową przez średnio 6 miesięcy, na co składa się 1 cykl leczenia indukcyjnego i 1 leczenia podtrzymującego oraz że każdy chory zmieniający terapię w PL jest leczony nową technologią przez średnio 6 miesięcy w tym samym roku, w którym dokonała się zmiana terapii, na co składa się 1 cykl leczenia indukcyjnego i 1 leczenia podtrzymującego (BIA s. 26).

Odpowiedź: W analizie BIA wyjątkowo precyzyjnie oszacowano liczbę cykli leczenia poszczególnymi technologiami stosowanymi w horyzoncie czasowym analizy w rozbiciu na cykle leczenia indukcyjnego i podtrzymującego. Uwzględniono przy tym fakt, że w danym roku analizy część chorych rozpoczyna leczenie w programie lekowym, część kontynuuje terapię rozpoczętą w poprzednich latach, część zmienia leczenie na inne dostępne w programie, a część kończy udział w programie. Z tego też względu przyjęto założenie, że w roku, w którym chory rozpoczyna udział w programie, jest objęty terapią pierwszoliniową przez średnio 6 miesięcy, ponieważ taki chory może rozpocząć leczenie w dowolnym momencie analizowanego roku analizy, a zatem długość leczenia w tymże okresie może wynieść od 1 dnia do 365 dni (średnio 6 pełnych miesięcy). Biorąc pod uwagę fakt, że każdy chory rozpoczyna leczenie od fazy indukcyjnej przyjęto, iż na wspomniane 6 miesięcy leczenia składa się 3-miesięczny cykl leczenia indukcyjnego oraz 3-miesięczny cykl leczenia podtrzymującego.

Należy przy tym podkreślić, że istnieje teoretyczna sytuacja, w której terapia pierwszoliniowa jest rozpoczynana pod koniec danego roku analizy (na mniej niż 3 miesiące przed zakończeniem tego roku), a pomimo tego naliczany jest koszt pełnego cyklu leczenia indukcyjnego. W związku z tym w kolejnym roku takiemu choremu nalicza się wyłącznie koszty z cykli leczenia podtrzymującego, by w dłuższym horyzoncie czasowym zachować właściwą liczbę cykli leczenia indukcyjnego.

b) Analogicznie do AE, brak uzasadnienia dla pominięcia kosztów stosowania metotreksatu (MTX), który zgodnie z ChPL Rinvoq może być stosowany w skojarzeniu z upadacytynibem.

Odpowiedź: Do kwestii pominięcia kosztów stosowania metotreksatu odniesiono się już w odpowiedzi na uwagę II.3.a.

III. Wskazanie źródeł danych:

6. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia):

W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować, publikacja określona w bibliografii jako „Dane otrzymane przez Wnioskodawcę”, opisana jako „Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz dawkowania sekukinumabu (plik US Cosentyx 150mg vs 300mg use_PsA_AS dołączony do raportu)”.

Odpowiedź: Źródłem danych dla cen wnioskowanej technologii lekowej są dane dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z wnioskiem refundacyjnym. Plik US Cosentyx 150mg vs 300mg use_PsA_AS zostanie dołączony wraz z zaktualizowaną wersją raportu.

Dodatkowe prośby:

Proszę również o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

Odpowiedź: Biorąc pod uwagę fakt, że dane z Obwieszczenia MZ nie były uwzględnione w oszacowaniach kosztów rozpatrywanych w modelu, aktualizacja analiz względem nowego Obwieszczenia MZ nie zmieniłaby wyników, w związku z czym odstąpiono od jej wykonania.