

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana
do raportu HTA dla terapii długo działającej
CAB LA + RPV LA w odpowiedzi na uwagi
AOTMiT zawarte w piśmie
OT.4221.49.2021.AKP.14

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, styczeń 2022

Uwagi zawarte w piśmie OT.4221.49.2021.AKP.14 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I.1

UWAGA AOTMiT:

I. Uwagi do całości analiz:

1. Należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz w zakresie ocenianej interwencji. Analiza ekonomiczna (AE) i analiza wpływu na budżet (BIA) nie uwzględniają jednego ze schematów leczenia podanych w ChPL Vocabria, w którym preparat Vocabria w dawce podtrzymującej 400 mg podawany jest co miesiąc. Schemat ten jest natomiast uwzględniony w analizie problemu decyzyjnego (APD) i analizie klinicznej (AKL). Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby były spójne pod względem ocenianej interwencji.

ODPOWIEDŹ INAR:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę powyższe należy podkreślić, iż **zgodnie z przyjętym we wszystkich przedłożonych analizach schematem PICOS**, ocenianą interwencją była **podawana co dwa miesiące terapia długo działająca kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA)**. A zatem, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Vocabria®, ocenianą interwencję stanowiła terapia składająca się z kabotegrawiru w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu zawierającej 600 mg ww. substancji czynnej i ryłpiwiryny w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu zawierającej 900 mg ww. substancji czynnej. Zgodnie z ChPL Vocabria® ww. terapia długo działająca poprzedzona jest trwającym około miesiąca (co najmniej 28 dni) doustnym leczeniem wprowadzającym kabotegrawir (1 tabletką, 30 mg) + ryłpiwiryną (1 tabletką, 25 mg).

Tak zdefiniowana interwencja oceniana została uwzględniona w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet, gdyż finansowanie wnioskowanej, podawanej co 2 miesiące terapii długo działającej CAB LA + RPV LA będzie miało wpływ na przyjętą w ww. analizach perspektywę płatnika publicznego.

W przedłożonej analizie problemu decyzyjnego (APD) w ramach opisu produktu leczniczego Vocabria® zastosowano podejście szerokie, zgodne z ChPL, i opisano wszystkie prezentacje i stężenia powyższej substancji czynnej tj.:

- zawiesinę do wstrzykiwania o przedłużonym uwalnianiu (wnioskowaną, podawaną co 2 miesiące zawierającą 600 mg kabotegrawiru oraz niewnioskowaną, podawaną co 1 miesiąc zawierającą 400 mg kabotegrawiru),
- tabletki (zawierające 30 mg kabotegrawiru) stosowane w doustnym leczeniu wprowadzającym

podawane w połączeniu z ryłpiwiryną (odpowiednio, długo działającą (RPV LA) lub w postaci tabletek (RPV)) w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV - 1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) stosujących stały schemat leczenia

przeciwwirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.

Natomiast w ramach przedłożonej analizy klinicznej (AKL) wyniki dotyczące porównania bezpośredniego terapii długo działającej kabotegrawir + ryłpiwiryna podawanej co 4 tygodnie (CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg Q4W) ze standardową terapią antyretrowirusową (cART) pochodzące z badań *ATLAS* oraz *FLAIR* zostały przedstawione w celu przeprowadzenia porównania pośredniego długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny, podawanych co 8 tygodni (CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg Q8W) ze standardową terapią antyretrowirusową (cART) przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez terapię długo działającą kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA stosowaną co 4 tygodnie (CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg Q4W). Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w punkcie Ad. III.3.

Ad. II.2a

UWAGA AOTMiT:

- II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:
 2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień wpłynięcia do Agencji zlecenia MZ:
 - a) W analizie problemu decyzyjnego (APD) nie uwzględniono następujących publikacji:
 - wytyczne kliniczne: DHHS Panel 2021¹, PTN AIDS 2021², EACS 2021³.
 - rekomendacje refundacyjne: SMC 2021⁴, PBAC 2021⁵, NICE 2021⁶;

ODPOWIEDŹ INAR:

Poniżej tabelarycznie (Tabela 1, Tabela 2) przedstawiono zalecenia zawarte w najbardziej aktualnej wersji wytycznych z 2021 roku oraz rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vocabria®.

Tabela 1. Rekomendowana interwencja CAB + RPV w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendowana interwencja CAB + RPV	[Ref.]
USA	DHHS Panel	2021	Optymalizacja terapii antyretrowirusowej w warunkach supresji wirusologicznej; aktualizacja punktu skupia się na roli nowego długo działającego schematu dwulekowego: kabotegrawir (CAB) w połączeniu z ryłpiwiryną (RPV).	[4]
Polska	PTN AIDS	2021	Grupy leków stosowanych w leczeniu ARV: zarejestrowano długo działające preparaty iniekcyjne – kabotegrawir i ryłpiwiryna.	[1]
Europa	EACS	2021	U osób z supresją wirusologiczną (HIV-VL <50 kopii/ml) w ciągu ostatnich 6 miesięcy strategia podwójnej terapii (długo działający preparat iniekcyjny – kabotegrawir w połączeniu z ryłpiwiryną, co dwa miesiące) powinna być stosowana tylko wtedy, gdy: a) nie ma oporności na leki i b) istnieje odporność na HBV lub w przypadku jednoczesnego szczepienia przeciwko HBV.	[5]

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla terapii długo działającej CAB LA + RPV LA w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4221.49.2021.AKP.14

Tabela 2.Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vocabria®

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendowana interwencja CAB + RPV	[Ref.]
Szkocja	SMC	2021	11 październik 2021 - rekomendowany	[6]
Australia	PBAC	2021	Informacja aktualna na dzień 1 stycznia 2022 roku: W marcu 2021 PBAC nie rekomendował CAB LA + RPV LA. Na stronie PBAC odnaleziono jednak informację dotyczącą kolejnych etapów oceny klinicznej i ekonomicznej efektywności CAB i RPV w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu osób z HIV-1. PBAC wskazał ścieżkę ponownego zgłoszenia (The PBAC nominated the Early Re-entry resubmission pathway* for this item).	[7]
UK	NICE	2021	W listopadzie 2021 NICE wydało pozytywną rekomendację dla CAB + RPV.	[8]

Ad. II.2b

UWAGA AOTMiT:

- b) W analizie klinicznej (AKL) nie uwzględniono:
- przeglądów: Thoueille 2021⁷, Piscaglia 2021⁸;
 - publikacji dotyczących badania FLAIR: Orkin 2021⁹, Orkin 2021b¹⁰;
 - publikacji dotyczących badań ATLAS i ATLAS 2M: Jaeger 2021¹¹, Chounta 2021¹², Swindels 2021¹³;
 - publikacji dotyczących badania POLAR: Mills 2021¹⁴;
 - publikacji dotyczących badania LATTE: Smith 2021¹⁵;
 - informacji o wynikach badania CUSTOMIZE¹⁶ i CARISEL¹⁷, w tym wyników przedstawionych m.in. w abstraktach: Czarnogórski 2021¹⁸ i Sinclair 2021¹⁹.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy, wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono do dn. 17.02.2021 r. Należy podkreślić, iż odnalezione przez analityków AOTMiT dowody naukowe zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej. A zatem na etapie wyszukiwania nie było możliwe zidentyfikowanie publikacji wskazanych przez analityków Agencji.

W związku z powyższym autorzy raportu uzupełnili AKL o wymienione publikacje tak, aby analizy były jak najbardziej aktualne i zawierały wszystkie dostępne dowody naukowe.

Załącznik 1. zawiera dane dotyczące zidentyfikowanych publikacji.

Ad. II.2c

UWAGA AOTMiT:

- c) W analizie ekonomicznej (AE) uwzględniona wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, tj. 155 514 PLN/QALY, jest nieaktualna. Obecny próg wynosi 166 758 PLN/QALY.

ODPOWIEDŹ INAR:

Wskazany przez Agencję próg opłacalności kosztowej opiera się na informacji z **Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r.** w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019, w którym ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 55 586 PLN. Należy zatem zaznaczyć, że **uwzględniony w przedłożonej analizie ekonomicznej próg opłacalności wynoszący 155 514 PLN/QALY był aktualny zarówno na dzień złożenia analizy jak i na dzień wpłynięcia do Agencji zlecenia MZ (18.10.2021).**

Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom Agencji w modelu ekonomicznym dokonano zmiany wysokości progu opłacalności kosztowej na wartość aktualną na dzień złożenia niniejszych uzupełnień (tj. 166 758 PLN/QALY). Model ekonomiczny z zaimplementowanym nowym progiem opłacalności kosztowej stanowi Załącznik 2. do niniejszego uzupełnienia.

Zmiana progu opłacalności kosztowej nie wpłynęła na wnioski płynące z przeprowadzonej w horyzoncie dożywo-tnym analizy użyteczności kosztów: [REDACTED]

[REDACTED] Wnioski płynące z przeprowadzonej deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości również nie uległy zmianie względem zamieszczonych w przedłożonej analizie ekonomicznej.

Ad. III.3

UWAGA AOTMiT:

III. W ramach analizy klinicznej (AKL):

3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji z interwencją ocenianą.

W kryteriach włączenia do przeglądu widnieje „CAB podawany co 2 miesiące” (AKL s. 17), ale mimo nieuwzględnienia w kryteriach CAB podawanego 1 raz na miesiąc, AKL obejmuje takie badania.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS) ocenianą interwencją stanowi kabotegrawir stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną w postaci iniekcji domięśniowych podawanych jeden raz na 8 tygodni (CAB LA + RPV LA Q8W). Natomiast komparatorem dla terapii długo działającej z udziałem kabotegrawiru LA stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną LA jest standardowa złożona terapia antyretrowirusowa.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla terapii długo działającej CAB LA + RPV LA w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4221.49.2021.AKP.14

W procesie systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono jednak prób klinicznych, bezpośrednio oceniających efektywność kliniczną kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną, podawanych co 8 tygodni ze standardową terapią antyretrowirusową w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml).

Zidentyfikowano natomiast 1 randomizowane badanie kliniczne (badanie *ATLAS-2M*) bezpośrednio porównujące efekty leczenia długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny, podawanych co 8 tygodni (CAB LA+RPV LA Q8W) z długo działającymi postaciami kabotegrawiru i ryłpiwiryny, podawanymi co 4 tygodnie (CAB LA+RPV LA Q4W).

Odnaleziono ponadto 2 randomizowane badania kliniczne (badanie *ATLAS* oraz badanie *FLAIR*) analizujące efektywność kliniczną długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny, podawanych co 4 tygodnie (CAB LA + RPV LA Q4W) ze standardową terapią antyretrowirusową (cART).

W związku z powyższym przeprowadzono **pośrednią analizę porównawczą** efektywności klinicznej długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny, podawanych co 8 tygodni (CAB LA+RPV LA Q8W) ze standardową terapią antyretrowirusową (cART) **przez wspólną grupę referencyjną** – tj. przez terapię długo działającą kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA stosowaną co 4 tygodnie (CAB LA+RPV LA Q4W).

A zatem wyniki dotyczące porównania bezpośredniego terapii długo działającej kabotegrawir + ryłpiwiryna podawanej co 4 tygodnie (CAB LA+RPV LA Q4W) ze standardową terapią antyretrowirusową (cART) pochodzące z badań *ATLAS* oraz *FLAIR* zostały przedstawione wyłącznie **celem przeprowadzenia porównania pośredniego**.

Ad. III.4

UWAGA AOTMiT:

4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań wykluczają badania obserwacyjne.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do analizy głównej przeglądu systematycznego podlegały pierwotne próby kliniczne z randomizacją (RCT) (jako badania o najwyższej wiarygodności) oraz przeglądy systematyczne. Autorzy AKL wskazali natomiast, iż badania obserwacyjne zarówno prospektywne, jak i retrospektywne (o ile będą dostępne) zostaną przedstawione w ramach **analiz dodatkowych** (analiza efektywności praktycznej, dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa, dodatkowa analiza skuteczności, analizy uzupełniające). Ponadto należy podkreślić, iż strategia wyszukiwania publikacji w AKL nie zawiera ograniczeń czy zawężeń dotyczących populacji, rodzaju punktów końcowych, czy rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwi identyfikację badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej.

Ad. III.5

UWAGA AOTMiT:

5. Ponadto w AKL nie podano metody, za pomocą której przeprowadzono porównanie pośrednie. Dodatkowo przy niektórych punktach końcowych dla porównania pośredniego nie podano danych liczbowych odnoszących się do wyników cząstkowych (tab. 15 AKL).

ODPOWIEDŹ INAR:

W ramach AKL przeprowadzono pośrednią analizę porównawczą efektywności klinicznej długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny, podawanych co 8 tygodni (CAB LA+RPV LA Q8W) ze standardową terapią antyretrowirusową (cART) przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez terapię długo działającą kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA stosowaną co 4 tygodnie (CAB LA+RPV LA Q4W).

Należy podkreślić, iż w porównaniu pośrednim w przypadku badania *ATLAS-2M* analizowano populację pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (N=654). W zidentyfikowanych źródłach dla badania *ATLAS-2M* (m.in. publikacja pełnotekstowa, materiały konferencyjne, dane ze strony *ClinicalTrials*) wyniki odnosiły się w większości do ogólnej populacji pacjentów, czyli populacji pacjentów otrzymujących wcześniej cART lub CAB LA + RPV LA (N=1045). Z tego powodu dostępność danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez autorów niniejszej analizy dla tej populacji pacjentów była ograniczona. W związku z powyższym dane dotyczące porównania pośredniego zostały głównie zaczerpnięte ze zidentyfikowanego opracowania *Chounta 2020* [11, 12], w którym przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART.

W przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów AKL sposób kalkulacji był zgodny z metodą Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [9]. Analiza metodą porównania pośredniego Buchera [9, 10] została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Na poziomie metaanaliz wykorzystano model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

W publikacji *Chounta 2020* analizę porównawczą CAB LA+RPV LA Q8W vs cART przez wspólny komparator, tj. CAB LA+RPV LA Q4W przeprowadzono przy zastosowaniu skorygowanego porównania pośredniego metodą Buchera.

Autorzy AKL w tabeli 15 (przedłożonego dokumentu) przedstawili dane pochodzące z publikacji *Chounta 2020*. W przypadku punktów końcowych dotyczących poziomu HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku autorzy publikacji *Chounta 2020* nie przedstawili danych liczbowych odnoszących się do wyników cząstkowych. W związku z powyższym na obecnym etapie przeanalizowano badania *FLAIR*, *ATLAS* oraz *ATLAS-2M* pod kątem identyfikacji danych liczbowych dla poziomu HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku.

Odnalezione dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla terapii długo działającej CAB LA + RPV LA w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4221.49.2021.AKP.14

Tabela 3. Zidentyfikowane dane dla poziomu HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku (ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M)

Punkt końcowy, n (%) / N		ATLAS		FLAIR		ATLAS-2M	
		cART N=308	CAB LA + RPV LA Q4W N=308	cART N=283	CAB LA + RPV LA Q4W N=283	CAB LA+RPV LA Q8W N=327	CAB LA+RPV LA Q4W N=327
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku	INSTI	-	-	-	-	-	-
	NNRTI	-	-	-	-	-	-
	PI	-	-	-	-	-	-
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku	INSTI	2 (2,0%)/99	0/102	-	-	-	-
	NNRTI	1 (0,6%)/155	4 (2,6%)/155	-	-	-	-
	PI	0/54	1 (2,0%)/51	-	-	-	-

Ad. IV.6

UWAGA AOTMiT:

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

6. Nie podano ceny leków Vocabria oraz Rekambys – w modelu podany jest wyłącznie koszt terapii skojarzonej kabotegrawir + ryłpiwiryna.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zaimplementowany w modelu ekonomicznym koszt interwencji ocenianej (dostarczony przez Wnioskodawcę tj. firmę GSK Services Sp. z o.o.) dotyczy wnioskowanej, podawanej co 2 miesiące długo działającej terapii skojarzonej CAB LA + RPV LA. Wynika to z faktu, iż zarówno długo działający kabotegrawir (produkt leczniczy Vocabria® w postaci iniekcji domięśniowych) jak i długo działająca ryłpiwiryna (produkt leczniczy Rekambys®) nie mogą być podawane ani z innymi lekami antyretrowirusowymi ani samodzielnie, gdyż zgodnie z ich wskazaniem rejestracyjnym powinny być podawane wyłącznie w skojarzeniu (kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA). Ponadto należy nadmienić, iż wskazanie kosztu interwencji ocenianej (CAB LA + RPV LA Q2M) w postaci jednej wartości kwotowej zamiast sumy kosztów jej składowych (produktu leczniczego Vocabria® i produktu leczniczego Rekambys®) nie wpływa na wyniki przeprowadzonego modelowania i wnioski płynące z przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów.

Ad. IV.7

UWAGA AOTMiT:

7. W modelu ekonomicznym nie odnaleziono kosztów poszczególnych schematów terapii antyretrowirusowych, uwzględnionych przez wnioskodawcę jako komparator oraz uwzględnionych udziałów – odnaleziono wyłącznie średni koszt ważony.

ODPOWIEDŹ INAR:

Koszty poszczególnych schematów antyretrowirusowych uwzględnionych w ramieniu komparatora oraz ich procentowe zastosowanie wśród pacjentów z populacji docelowej i wynikający z nich średni ważony koszt komparatora zostały szczegółowo opisane i zaprezentowane w analizie ekonomicznej (patrz strony 24-26 oraz 112). Konstrukcja modelu centralnego wymagała wprowadzenia jednej wartości kwotowej jako kosztu komparatora, stąd w modelu zamieszczono jedynie średni ważony koszt. W arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym Załącznik 3. do niniejszego uzupełnienia zaprezentowano krok po kroku kalkulacje średniego ważonego kosztu komparatora.

Ad. IV.8

UWAGA AOTMiT:

8. Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla przeprowadzenia porównania kosztów ocenianej interwencji jedynie z średnim ważonym kosztem podawanej doustnie standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej, a nie względem kosztów poszczególnych schematów terapeutycznych. Ponadto, w analizie wrażliwości zarówno deterministycznej jak i probabilistycznej nie uwzględniono rozrzutu wyznaczonego średniego kosztu, tj. ważonego odchylenia standardowego.

ODPOWIEDŹ INAR:

Uzasadnieniem dla uwzględnienia średniego ważonego kosztu w ramieniu komparatora jest istniejąca praktyka kliniczna leczenia ARV i wynikająca z niej definicja komparatora zaprezentowana zarówno w analizie problemu decyzyjnego jak i analizie ekonomicznej. Zgodnie z obowiązującymi Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS [1] terapia antyretrowirusowa powinna być dobierana dla każdego pacjenta indywidualnie, co w praktyce oznacza mnogość terapii ARV stosowanych przez pacjentów dotkniętych HIV. A zatem

komparator dla ocenianej interwencji został zdefiniowany jako standardowa, doustna złożona terapia antyretrowirusowa (cART) aktualnie stosowana w rozważanym wskazaniu w Polsce. Kierując się powyższym

[REDACTED]

[REDACTED] Oznacza to, że wyznaczony średni koszt ww. schematów ważony ich zastosowaniem w ww. populacji dobrze odzwierciedla koszt realnej polskiej praktyki klinicznej w rozważanej populacji chorych. Uwzględnienie kosztów poszczególnych schematów ARV byłoby niezgodne z definicją komparatora (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) i praktyką kliniczną, gdyż nie tylko jeden schemat ARV zostanie zastąpiony przez terapię długo działającą CAB LA + RPV LA w przypadku wprowadzenia jej finansowania w ramach programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”.

W odniesieniu do rozrzutu kosztów schematów ARV uwzględnionych w ramieniu komparatora należy nadmienić, iż wyniki postępowań przetargowych dotyczących zakupu poszczególnych leków ARV (na podstawie których w analizie ekonomicznej wyznaczono koszty poszczególnych schematów ARV, a w konsekwencji - średni ważony koszt komparatora) wykazały stabilność cen leków antyretrowirusowych (niezmiennie na przestrzeni roku koszty poszczególnych leków ARV – patrz Tabela 84 s. 112 w analizie ekonomicznej). Wobec braku zmienności kosztów schematów ARV uwzględnionych w ramieniu komparatora, celem przetestowania hipotetycznego rozrzutu tego parametru w deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono parametr dotyczący średniego ważonego kosztu 15 najczęściej stosowanych schematów ARV przez dorosłych pacjentów objętych programem MZ [REDACTED]

[REDACTED] Wnioski płynące z wyniku uzyskanego w takim scenariuszu były spójne z wnioskami płynącymi z wyników analizy podstawowej: terapia długo działająca kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA Q2M jest strategią efektywną kosztowo (ICUR poniżej progę opłacalności kosztowej).

Ad. IV.9

UWAGA AOTMiT:

9. W deterministycznej analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla wariantów, których nie odnaleziono w modelu ekonomicznym w zakładce „DSA Results” – nie odnaleziono m.in. wariantu „Miesięczny koszt doustnej cART: 15 najczęściej stosowanych schematów”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Brak w zakładce „DSA Results” wyników dla wariantu „Miesięczny koszt doustnej cART: 15 najczęściej stosowanych schematów” wynika z konstrukcji centralnego modelu ekonomicznego. Rozważany wynik uzyskano bowiem poprzez wprowadzenie średniego ważonego kosztu 15 najczęściej stosowanych schematów

do arkusza „Treatment Cost Calculation” (komórka odpowiadająca kosztowi spulowanego komparatora tj. komórka „refCostsPooledComparator”) i przeprowadzeniu analizy poprzez naciśnięcie klawisza „Run model” w zakładce „Control”. W efekcie wyniki tego scenariusza pojawiają się w zakładce „Results”. Powrót do wyników analizy podstawowej w zakładce „Results” następuje poprzez wprowadzenie kosztu komparatora zastosowanego w analizie podstawowej (tj. średniego ważonego kosztu [REDACTED] do komórki „refCostsPooledComparator” w zakładce „Treatment Cost Calculation” i przeprowadzeniu analizy poprzez naciśnięcie klawisza „Run model” w zakładce „Control”.

Ad. IV.10

UWAGA AOTMiT:

10. W AE nie zachowano spójności z BIA w zakresie adherencji. W AE przyjęto redukcję adherencji schematów w tabletkach o 23,8%, natomiast w BIA „Przyjęto, że pacjent z populacji docelowej stosuje się do zaleceń dotyczących dawkowania (adherencja na poziomie 100% – założenie konserwatywne, maksymalizujące wydatki płatnika publicznego)” (BIA s. 17) zarówno dla technologii wnioskowanej oraz obecnie dostępnych schematów podawanych doustnie.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 1.3.8. s. 58-59), uwzględniono w niej redukcję adherencji w przypadku leczenia z udziałem doustnej cART [REDACTED]

[REDACTED] **W modelu ekonomicznym nie uwzględniono jednak wpływu redukcji adherencji na koszty doustnej terapii antyretrowirusowej** (co wskazano na stronie 59 AE), co jest w pełni uzasadnione organizacją leczenia ARV w Polsce (pacjenci odbierają leki antyretrowirusowe z ośrodków prowadzących terapię osób żyjących z HIV i chorych na AIDS w ilości przepisanej przez lekarza prowadzącego) i perspektywą analizy (płatnik ponosi pełny koszt doustnej cART bez względu na to, czy pacjent przyjął wszystkie dawki w określonym czasie i w zalecanych warunkach czy też nie).

Z kolei w analizie wpływu na budżet, która z definicji określa **konsekwencje finansowe** wprowadzenia finansowania ocenianej technologii w polskim systemie opieki zdrowotnej [2], takiego wpływu omawianego parametru na efekty zdrowotne nie uwzględniano.

Podsumowując zatem: uwzględnienie w analizie ekonomicznej redukcji adherencji w ramieniu złożonej doustnej ART podyktowane było [REDACTED] a w konsekwencji wyniki AE. Natomiast przyjęcie w BIA redukcji adherencji w przypadku leczenia z udziałem podawanych doustnie schematów cART pozostałoby bez wpływu na wyniki tej analizy, stąd takiej redukcji nie uwzględniono.

Ad. IV.11

UWAGA AOTMiT:

11. Nie przeprowadzono analizy progowej.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedłożona analiza ekonomiczna nie stanowi załącznika do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, ani też o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej

wartości klinicznej bądź o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W związku z powyższym zakresu i sposobu przygotowania przedłożonej analizy ekonomicznej nie określa *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań* [3], w którym wskazuje się na konieczność przeprowadzenia analizy progowej. Odpowiedniejszą w tym przypadku podstawą do weryfikacji prawidłowości sposobu i metod przeprowadzenia analiz HTA (w tym przedłożonej analizy ekonomicznej) wydają się być zatem obowiązujące Wytyczne HTA [2]. Potwierdzają to również zapisy Rządowego Programu Polityki Zdrowotnej p.n. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2022-2026 wskazujące wyraźnie, iż w przypadku innowacyjnych produktów leczniczych zawierających dotychczas niestosowane substancje czynne lub nową, dotychczas niestosowaną postać leku (zarejestrowanych po 01.01.2020 r.) wymagane jest złożenie analiz farmakoekonomicznych przygotowanych zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [13]. W Wytycznych [2] nie wspomniano o analizie progowej jako elemencie analizy ekonomicznej. W związku z powyższym nieobecność analizy progowej w przedłożonej analizie ekonomicznej nie stanowi uchybienia.

Ad. IV.12

UWAGA AOTMiT:

12. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej. Według AE: „walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z rozważanymi w ramieniu komparatora schematami ARV” (AE s. 15). Należy jednak zaznaczyć, że wskazana byłaby weryfikacja, czy istnieją dane długoterminowe dotyczące komparatorów, pozwalające określić, czy wyniki otrzymane w modelu w ramieniu dla komparatorów są zgodne z wynikami uzyskiwanym obecnie przez populację stosującą schematy ARV, np. walidacja w zakresie długoterminowych danych dotyczących śmiertelności.

ODPOWIEDŹ INAR:

Wobec braku opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z rozważanymi w ramieniu komparatora schematami ARV autorzy przedłożonej analizy ekonomicznej uznali, iż walidacja zewnętrzna modelu nie jest możliwa. Takie podejście jest zgodne z obowiązującymi Wytycznymi HTA [2]. Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom Agencji przeprowadzono celowane, niesystematyczne przeszukanie polskich doniesień w zakresie długoterminowych danych dotyczących zdefiniowanego w analizie ekonomicznej komparatora. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono danych na temat wyników uzyskiwanych obecnie przez populację stosującą charakterystyczne dla polskiej praktyki klinicznej schematy ARV uwzględnione w ramieniu komparatora.

Ad. III.13

UWAGA AOTMiT:

13. W BIA nie zachowano spójności z AE w zakresie adherencji (patrz pkt 10).

ODPOWIEDŹ INAR:

Jak już wcześniej wspomniano (patrz odpowiedź INAR na punkt 10.) zastosowana w analizie ekonomicznej redukcja adherencji [redacted], a nie na koszty (z uwagi na sposób organizacji leczenia ARV w Polsce (pacjenci odbierają z ośrodków prowadzących terapię osób żyjących z HIV i chorych na AIDS leki antyretrowirusowe w ilości przepisanej przez lekarza prowadzącego) i perspektywę analizy (płatnik publiczny ponosi pełny koszt doustnej cART bez względu na to, czy pacjent przyjął wszystkie dawki w określonym czasie i w zalecanych warunkach czy też nie)). Z kolei w analizie wpływu na budżet określającej konsekwencje finansowe wprowadzenia finansowania ocenianej technologii w polskim systemie opieki zdrowotnej [2], wspomniany parametr nie wpływa na wyniki BIA. Bardziej szczegółowe wyjaśnienie – patrz odpowiedź INAR na punkt 10.

Ad. III.14

UWAGA AOTMiT:

14. W BIA Wnioskodawcy przyjęto arbitralnie udziały w rynku na poziomie kolejno [redacted] w I i II roku analizy. W oparciu o dostępne dane można wywnioskować, że wartość ta może być zbyt niska. W badaniach klinicznych odnotowano wysoką satysfakcję z leczenia terapią długodziałającą – np. zgodnie z publikacją Orkin 2020²⁰

„Satysfakcja z leczenia wzrosła po przejściu uczestników na terapię długo działającą; 91% preferowało długo działającą terapię w 48. tygodniu.” Ponadto zgodnie z przeglądem Scarsi 2021²¹ „W dwóch badaniach z udziałem 374 i 400 osób dorosłych zakażonych wirusem HIV stwierdzono, że odpowiednio 61% i 73% dorosłych prawdopodobnie lub z dużym prawdopodobieństwem spróbuje długodziałającej terapii antyretrowirusowej. Spośród 303 młodych ludzi w wieku od 13 do 24 lat 88,1% stwierdziło, że prawdopodobnie lub zdecydowanie wypróbują leczenie schematem długodziałającym”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zastosowane w analizie wpływu na budżet liczebności pacjentów, którzy będą stosować terapię długo działającą CAB LA + RPV LA Q2M w przypadku wprowadzenia jej finansowania w ramach programu polityki zdrowotnej MZ ([redacted]) nie są wartościami arbitralnymi, lecz, tak jak to wskazano w BIA, są liczebnościami prognozowanymi dostarczonymi przez firmę GSK Services Sp. z o.o.

[redacted]

[REDAKTED]

Odnosząc się do przytoczonych przez Agencję wyników badań należy podkreślić, iż preferencje pacjentów czy też ich chęć wypróbowania leczenia nowym schematem ARV nie są równoznaczne z wprowadzeniem takiej terapii. Należy mieć na względzie, iż innowacyjna, długo działająca terapia CAB LA + RPV LA Q2M nie stanowi rozwiązania dla każdego pacjenta dotkniętego HIV. Oprócz kryteriów zdefiniowanych we wskazaniu rejestracyjnym (wiek ≥ 18 lat), supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosowanie stałego schematu leczenia przeciwwirusowego, brak rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy NNRTI lub INI, brak niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków) niezwykle istotna jest chęć współpracy pacjenta z lekarzem, wysoka adherencja, brak lęku przed powtarzającymi się iniekcjami i ich tolerancja oraz akceptacja stałego schematu wizyt iniekcyjnych. Poza kwestiami medycznymi na decyzję o zmianie dotychczasowego schematu na terapię długo działającą będą mieć wpływ aspekty organizacyjne. Nade wszystko jednak należy pamiętać, iż zgodnie z Zaleceniami PTN AIDS [1] zmiana schematu terapeutycznego powinna opierać się na indywidualnej ocenie i być dostosowana do potrzeb i możliwości pacjenta, a decyzja o zmianie terapii ARV powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego we współpracy z pacjentem.

Ad. III.15

UWAGA AOTMiT:

15. W obliczeniach przyjęto wzrost liczby pacjentów objętych PPZ w oparciu o wartość uśrednioną dla lat 2017-2019 – należy zaznaczyć, że wzrost ten podlegał fluktuacjom co wskazuje na ograniczenie przyjętej metody – nie przetestowano alternatywnej metody kalkulacji wzrostu liczby pacjentów w PPZ.

ODPOWIEDŹ INAR:

Wzrost liczby pacjentów objętych programem polityki zdrowotnej podlega ciągłym fluktuacjom, stąd w oszacowaniu populacji docelowej przyjęto wartość uśrednioną z trzech ostatnich lat (2017-2019), co pozwoliło na odzwierciedlenie ostatnich zmian. Omawiany parametr nie był testowany w ramach analizy wrażliwości, gdyż nie ma wpływu na wyniki i wnioski płynące z analizy wpływu na budżet.

Ad. III.16

UWAGA AOTMiT:

16. W analizie wrażliwości nie przetestowano wariantu uwzględnionego w AE „Miesięczny koszt doustnej cART: 15 najczęściej stosowanych schematów”.

ODPOWIEDŹ INAR:

W analizie wrażliwości przeprowadzonej w ramach BIA uwzględniono dwa warianty dotyczące wzrostu/spadku o 10% rocznych kosztów doustnych terapii antyretrowirusowych stosowanych w programie polityki zdrowotnej. A zatem przetestowano wpływ zmiany kosztów rozważanych terapii ARV. Należy przy tym nadmienić, iż przytoczone wyżej warianty BIA dotyczyły większej zmiany kosztów cART w porównaniu z parametrem „Miesięczny koszt doustnej cART: 15 najczęściej stosowanych schematów”.

PROŚBA AOTMiT:

Proszę również o aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

ODPOWIEDŹ INAR:

Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zostało wykorzystane w przedłożonym raporcie HTA jedynie w analizie ekonomicznej w celu wyznaczenia części kosztów leczenia chorób przenoszonych drogą płciową, części kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz części kosztów leczenia infekcji oportunistycznych. Powyższych kategorii kosztów nie należy traktować jako kluczowych, do których należą koszty leków antyretrowirusowych stosowanych w programie polityki zdrowotnej. Niemniej jednak zmienność wspomnianych wyżej kosztów opierających się częściowo na kosztach leków objętych Obwieszczeniem MZ została przetestowana w ramach deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości. W deterministycznej analizie wrażliwości przetestowano zmienność kosztów obejmujących ww. kategorie na poziomie $\pm 20\%$. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały marginalny wpływ zmiany tych parametrów na wynik wyrażony inkrementalnym współczynnikiem użyteczności kosztów ICUR (zmiana ICUR względem ICUR uzyskanego w analizie podstawowej na poziomie $\pm 0,004\%$ do $\pm 0,83\%$).

Należy się spodziewać, że zmiany w Obwieszczeniu MZ obowiązującym w momencie składania niniejszych uzupełnień nie spowodują drastycznej zmiany kosztów leków i kategorii kosztów, w których te leki zostały uwzględnione. Nie wpłyną zatem znacząco na wynik analizy tj. inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), [REDACTED]

Biorąc zatem pod uwagę marginalny wpływ wspomnianych kategorii kosztów (opierających się jedynie częściowo na Obwieszczeniu MZ) na wyniki przedłożonej analizy ekonomicznej (zaprezentowany w ramach deterministycznej analizy wrażliwości) odstąpiono od aktualizacji ww. kosztów względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania niniejszych uzupełnień.

Piśmiennictwo

1. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2021, http://www.ptnaids.pl/images/pliki/wytyczne_AIDS_2021.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. DHHS 2021, <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>
5. EACS 2021, https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
6. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, SMC2376, <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
7. Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS, <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/456.html>
8. NICE 2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10658/documents/final-appraisal-determination-document>
9. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
10. EUnethTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
11. Chounta V, Snedecor SJ, Wu S, Van de Velde N. Indirect comparison of 48-week efficacy and safety of long-acting cabotegravir and rilpivirine maintenance every 8 weeks with daily oral standard of care antiretroviral therapy in participants with virologically suppressed HIV-1-infection. DOI: 10.21203/rs.3.rs-72129/v1.
12. Chounta V, Snedecor SJ, Wu S, Van de Velde N. Comparability of 48-week efficacy and safety of cabotegravir and rilpivirine long-acting every 8 weeks to standard of care in suppressed people living with HIV-1. HIV Drug Therapy Glasgow; 5–8 October, 2020; Virtual, P011.
13. Rządowy program Polityki Zdrowotnej p.n. „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2022-2026. Warszawa 2021

Załączniki

Załącznik 1. Uzupełnienie analizy klinicznej o wskazane przez AOTMiT doniesienia naukowe.

Załącznik 2. Model ekonomiczny z zaimplementowanym nowym progiem opłacalności kosztowej.

Załącznik 3. Arkusz kalkulacyjny zawierający kalkulacje średniego ważonego kosztu komparatora.