

W odpowiedzi na pismo o sygnaturze OT.4230.2.2022.AS.4 uprzejmie informujemy

Ad. [W przedłożonych analizach wskazano, że komparatorem dla wnioskowanej technologii jest jedynie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), składające się z postępowania dietetycznego i stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP, nierefundowane, stosowane off-label).

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przetyku (EoE) rekomendowane jest stosowanie miejscowych kortykosteroidów. Z informacji przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego (APD) również wynika, że obecnie pacjenci stosują we wskazaniach pozarejestacyjnych nierefundowane kortkosteroidy miejscowe tj. budezonid i flutykazon, w postaci płynnej lub wziewnej. Zasadne jest zatem uwzględnienie ich w analizie jako technologii opcjonalnych. Zasadność przeprowadzenia takich porównań oraz odniesienia się do ich wyników podkreślono także w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych dot. wnioskowanej technologii lekowej Jorveza: NICE 2021, SMC 2020, HAS 2020, ZN 2018.

W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 1-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.]

Zastosowanie we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label) kortkosteroidów miejscowych takich jak budezonid i flutykazon w postaci płynnej lub wziewnej ma uzasadnienie jeśli:

- 1) w danym wskazaniu nie ma leku o udowodnionym bezpieczeństwie i/lub skuteczności
- 2) brak dostępności leku zarejestrowanego w tym wskazaniu w Polsce
- 3) zarejestrowane i dostępne terapie są nieskuteczne lub przeciwwskazane

Zwracamy uwagę, że żaden z dwóch pierwszych wymienionych warunków nie jest spełniony, ponieważ w Polsce jest zarejestrowany i dostępny preparat Jorveza. Trzeci wymieniony wyżej warunek oznacza zastosowanie preparatów budezonidu i flutykazonu w postaci płynnej lub wziewnej w kolejnej linii leczenia tj. w przypadku nieskuteczności preparatu Jorveza lub przeciwwskazań do terapii tym preparatem.

Dodatkowo, należy podkreślić, że w żadnych zidentyfikowanych wytycznych postaci wziewne (w tym postaci płynne przeznaczone do nebulizacji) budezonidu i flutykazonu nie są wymieniane jako zalecane opcje terapeutyczne. Zwracamy uwagę, że stosowanie leków off-label, które nie stanowią praktyki klinicznej usankcjonowanej wytycznymi klinicznymi stanowi w myśl prawa eksperyment leczniczy (Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997 Nr 28 poz. 152 z późn. zmianami)) i wymaga każdorazowo:

- pozytywnej opinii konsultanta krajowego lub wojewódzkiego w danej dziedzinie,
- świadomej pisemnej zgody pacjenta,
- pozytywnej opinii komisji bioetycznej (indywidualnie dla konkretnego pacjenta),
- ubezpieczenia.

Obowiązkiem lekarza jest również: monitorowanie przebiegu terapii oraz publikowanie danych dotyczących jej wyników.

Jednocześnie należy podkreślić, że pełną odpowiedzialność (cywilną, zawodową, karną, dyscyplinarną) za stosowanie leku off-label ponosi lekarz i szpital/przychodnia w której lekarz jest zatrudniony na umowę o pracę.

Mając na uwadze powyższe, nie można uznać preparatów budezonidu i flutykazonu w postaci płynnej lub wziewnej jako potencjalnych technologii opcjonalnych zgodnie z definicją zawartą w Rozporządzeniu MZ, ponieważ preparaty te nie są procedurą medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Dostęp do tych procedur jest ograniczony do eksperymentu badawczego. W chwili obecnej w bazie EU Clinical Trials Register nie jest zarejestrowany żaden eksperyment badawczy dotyczący zastosowania budezonidu i flutykazonu w postaci płynnej lub wziewnej we wnioskowanym wskazaniu.

Ad. *[Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie:*

*a. Przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych nie było aktualne na dzień złożenia wniosku (pominięto dokument PBAC z 15.07.20211).*

*b. Zgodnie z § 1 Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. (Dz. U. z 2021 r., poz. 1690) od dnia 1 stycznia 2022 r. ustala się minimalne wynagrodzenie za pracę w wysokości 3010 zł. Nową wysokość minimalnego wynagrodzenia należy uwzględnić przy określaniu poziomu odpłatności leku Jorveza.]*

Dokument Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) uzupełniono i skorygowano zgodnie z zaleceniami Analityków AOTMiT.

Ad. *[W ramach Analizy Klinicznej (AKL):*

*1. Nie przedstawiono analiz dla części wnioskowanej populacji (§ 4 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Należy podkreślić, iż do włączonych w AKL badań kwalifikowali się jedynie pacjenci oporni na leczenie IPP, przez co brak jest danych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z komparatorem w populacji pacjentów wcześniej niestosujących IPP, która również stanowi populację wnioskowaną. Zgodnie ze schematem PICO populację docelową stanowią „dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z eozynofilowym zapaleniem przełyku”.]*

Zwracamy uwagę, że w ramach Analizy Klinicznej nie ograniczono przeszukiwania danych do pacjentów opornych na IPP, tym samym należy wnosić, że w rzeczywistości nie dostępne są dowody kliniczne pochodzące z RCT dla populacji wcześniej niestosującej IPP. Należy jednocześnie podkreślić, że stosowanie IPP nie jest leczeniem przyczynowym w terapii eozynofilowego zapalenia przełyku. Mechanizm działania IPP (podwyższenie pH żołądka) sprzyja gojeniu zapalenia przełyku niezależnie od jego etiologii (szczególnie u pacjentów z współistniejącą chorobą refluksową (GERD)). Należy również podkreślić, że zarówno

wnioskowane wskazanie, zgodne z ChPL, jak i wytyczne kliniczne nie wskazują na konieczność stosowania IPP przed włączeniem wnioskowanej terapii. Należy przypuszczać, że protokoły badania zakładały włączenie pacjentów opornych na IPP ze względu na fakt, że jednym z klinicznych kryteriów rozpoznania eozynofilowego zapalenia przełyku jest m.in. oporność na IPP (eozynofilowe zapalenia przełyku jest często mylone z chorobą refluksową).

Ad. [III. w ramach Analizy Ekonomicznej (AE):

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

*Wyjaśnienie: Niektóre wyniki analizy (koszty wnioskowanego leku, monitorowania i ICUR) przedstawione w analizach papierowych różnią się od wyników z modelu elektronicznego.]*

Nie zidentyfikowano w dokumentach wymienionych przez Analityków AOTMiT rozbieżności. Załączono ponownie dokument analizy wraz z modelem ekonomicznym.

Ad. [IV. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):

1. AWB nie zawiera wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie: Przedstawione oszacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku bazują na odsetkach pacjentów leczonych ogółem, oraz leczonych glikokortykosteroidami, w ramach innej jednostki chorobowej (astma). W związku z niepewnością przyjętych danych wg analityków należałoby przeprowadzić analizę wrażliwości, w której można przetestować alternatywny sposób oszacowania populacji bądź różne wartości przyjętych odsetków. Dodatkowo zakres populacji docelowej przyjęty w testowanych scenariuszach min-max jest zbyt mały biorąc pod uwagę odnalezienie danych dotyczących rozpowszechniania eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE), które znacznie wykraczają poza przyjęty maksymalny zakres populacji.]*

Zwracamy uwagę, że wiarygodność oszacowań rocznej liczebności populacji docelowej została potwierdzona przez eksperta klinicznego. Jednocześnie zwracamy uwagę, że dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechniania eozynofilowego zapalenia przełyku w Polsce nie istnieją a dane pochodzące z różnych krajów w znacznym stopniu są rozbieżne. Wynika to z faktu że eozynofilowe zapalenie przełyku jako jednostka chorobowa została zdefiniowana dopiero w latach 80-tych XX wieku. W wielu krajach dane epidemiologiczne dotyczące tej jednostki ulegają znacznym wahaniom, związanym głównie z coraz większą świadomością lekarzy w zakresie tej jednostki chorobowej (np. w badaniu Arias 2018 pokazano, że w ciągu 12 lat, rozpowszechnienie EoE wzrosło ponad 32-krotnie).

Jednocześnie zwracamy uwagę, że § 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia nie podnosi kwestii wiarygodności oszacowań. W naszej opinii ocena wiarygodności oszacowań jest przedmiotem analizy weryfikacyjnej.

Ad. [IV. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):

2. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda

*decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy przyjęto, iż refundacja technologii wnioskowanych rozpocznie się od marca 2022 r., co nie jest realne ze względu na etap toczącego się procesu refundacyjnego. Założenie to powoduje niedoszacowanie rzeczywistej liczebności populacji docelowej oraz kosztów dla budżetu NFZ w przypadku późniejszego niż założono terminu objęcia refundacją technologii wnioskowanej. Dlatego zasadnym jest przyjęcie horyzontu czasowego analizy rozpoczynającego się w późniejszym terminie.]*

W naszej opinii przesunięcie o 2 lub 4 miesiące nie wpływa istotnie na wiarygodność wyników AWB, biorąc pod uwagę, że złożono dużą zmienność pomiędzy scenariuszami minimalnym a maksymalnym w zakresie liczebności populacji.

Ad. [IV. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):

*3. Pomimo tego, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie nie wykazano wyższej skuteczności budezonidu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej nad innymi postaciami glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym, a więc nie wykazano spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy. Nie jest przedmiotem rozważań utworzenie wspólnej grupy limitowej z dotychczas stosowanym postępowaniem dietetycznym.]*

Zgodnie z wyjaśnieniami w punkcie 1 niniejszego pisma, zwracamy uwagę, że inne postacie glikokortykosteroidów o działaniu miejscowym nie stanowią alternatywy dla wnioskowanego leku ze względu na inne miejsce działania.

Ad. [Dodatkowo proszę również o uwzględnienie w analizie klinicznej informacji czy różnice przedstawione pomiędzy technologią wnioskowaną a placebo we włączonych badaniach pierwotnych w zakresie m.in. jakości życia chorych są istotne klinicznie]

Nie odnaleziono prac, w których oceniano minimalną różnicę istotną klinicznie dla kwestionariusza oceny wykorzystywanego w zidentyfikowanych badaniach.

W załączeniu:

1. Zaktualizowane pliki analiz (APD i BIA);
2. Model CUA i dokument CUA ze zweryfikowanymi