



Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [REDACTED]

Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.

Spis treści

1. Odpowiedzi Eli Lilly Polska Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.4231.16.2022.AMK.3 z dnia 12 kwietnia 2022 r.....	4
1.1 Analiza kliniczna	4
1.2 Analiza ekonomiczna	7
1.3 Analiza wpływu na budżet	10
1.4 Pozostałe uwagi do analiz.....	11
Spis tabel	16
Bibliografia	17

Warszawa, 26.04.2022 r.

Szanowny Pan Roman Topór-Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przekok 2, 00-032 Warszawa

Dotyczy: niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką i umiarkowaną postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” produktu leczniczego:

- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35, tabl., GTIN: 03837000170825,
- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35, tabl., GTIN: 03837000170740.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo znak OT.4231.16.2022.AMK.3 z dnia 12 kwietnia 2022 r. informujące o niezgodnościach analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (Dz. U. 2021 r., poz. 74), przekazuję w imieniu Wnioskodawcy odpowiedzi na uwagi zawarte w rzeczonym piśmie. Ponadto załączam zaktualizowane analizy, w których przedstawiono uzupełnienie stosownych informacji.

Z wyrazami szacunku,

Piotr Nowakowski vel Nestorowicz
Market Access Associate Director
Eli Lilly Polska sp. z o.o

Załączniki:

1. Analiza kliniczna: Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] Analiza ekonomiczna: Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] Analiza wpływu na budżet: Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [REDACTED]
[REDACTED]

1. Odpowiedzi Eli Lilly Polska Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.4231.16.2022.AMK.3 z dnia 12 kwietnia 2022 r.

1.1 Analiza kliniczna

Uwaga AOTMiT:

1. Analiza kliniczna (AKL) nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia). W AKL wskazano, iż interwencję stanowi „BARI w dawkowaniu zgodnym z ChPL [Olumiant ChPL] w skojarzeniu z mGKS”. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, baricytynib ma być stosowany zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. Natomiast w ChPL Olumiant wskazano, iż, baricytynib można stosować w skojarzeniu lub bez skojarzenia z kortykosteroidami o działaniu miejscowym. W związku z tym, w AKL pominięto część populacji, tj. pacjentów, którzy będą stosować BARI w monoterapii. Tym samym przeprowadzony przegląd systematyczny wnioskodawcy dotyczy zawężonej populacji i interwencji w porównaniu do wnioskowanego programu lekowego.

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Atopowe zapalenie skóry jest chorobą, która przebiega z fazami zaostrzeń, w których terapię wspomaga się leczeniem miejscowym. U pacjentów stosujących Olumiant należy się jednak spodziewać zmniejszonego zastosowania mGKS - w populacji pacjentów stosujących Olumiant w dawce 4 mg w badaniu BREEZE-AD4 obserwowano istotne zmniejszenie średniego zużycia mGKS o niskiej i umiarkowanej sile w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Liczbowo także w grupie stosującej dawkę 2 mg obserwowano mniejsze zużycie mGKS.

Znajduje to potwierdzenie w danych RWE. Badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej na populacji 12 pacjentów wykazało, że wprawdzie u 10 pacjentów użycie miejscowych GKS drastycznie zmalało, to jednak nadal używali oni raz w tygodniu umiarkowanie lub silnie działającego mGKS [Rogner 2022]. W badaniu nie odnotowano, aby pacjenci całkowicie zaprzestali stosowania mGKS.

Należy także podkreślić, że dla dwóch pozostałych interwencji ocenianych wcześniej w atopowym zapaleniu skóry, tj. leku Dupixent w ciężkim AZS i Rinvoq w umiarkowanym i ciężkim AZS, analizy wnioskodawców również zostały oparte o badania porównujące skuteczność interwencji w skojarzeniu z mGKS z placebo w skojarzeniu z mGKS. Zgodnie z treścią rozdziałów 12 Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA w AWA dla

obu produktów analitycy Agencji nie zgłaszali wówczas zastrzeżeń do zastosowania takiego podejścia na etapie oceny zgodności z wymaganiami minimalnymi. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że ChPL wspomnianych produktów również zezwalają na stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z mGKS:

- Dawkowanie i sposób podania w AZS za ChPL Dupixent: „Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich.”¹
- Dawkowanie i sposób podania w AZS za ChPL Rinvoq: „Upadacyty nib może być stosowany z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich.”²

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty wnioskodawca podtrzymuje podejście zastosowane w przygotowaniu przeglądu systematycznego.

Uwaga AOTMiT:

2. Przegląd badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Do analizy klinicznej nie włączono wszystkich abstraktów, spełniających kryteria selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących badania BREEZE-AD4:

- Bieber T. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in moderate-to severe atopic dermatitis patients with cyclosporine failure, intolerance, or contraindication: 52-week results from the BREEZE-AD4 trial; Abstracts from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis 2021 Apr 19;101(221)

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami wykluczenia badań pierwotnych do niniejszej analizy nie włączano badań dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych. Dlatego niemożliwe było uwzględnienie wymienionego przez Agencję abstraktu Bieber 2021 w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Jednak z uwagi na ograniczony dostęp do wyników długoterminowych z badania BREEZE-AD4, wynikający ze stosunkowo niedawnego zakończenia badania, ostatecznie zdecydowano o uwzględnieniu (poza przeglądem systematycznym) wspomnianego przez Agencję abstraktu. Wyniki długoterminowe zaprezentowane w abstrakcie Bieber 2021 potwierdziły, iż stosowanie BARI w dawce 4 mg w skojarzeniu z mGKS zapewnia długotrwałe efekty zdrowotne poprzez utrzymującą się odpowiedź w zakresie wskaźników EASI75, IGA (0,1) i Itch NRS \geq 4, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Uzupełnienie treści zaprezentowano w dokumencie Analizy Klinicznej (AKL) w rozdziale dotyczącym długoterminowej skuteczności BARI w leczeniu AZS (por. AKL: *Baricyty nib (Olmiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów* ██████████)

¹https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220404155046/anx_155046_pl.pdf

²https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216153905/anx_153905_pl.pdf

[REDACTED], rozdz. 10, str. 146).

Uwaga AOTMiT:

- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera pełnej charakterystyki włączonych badań spełniających kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia). Nie przedstawiono wszystkich kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania BREEZE-AD4.

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie AKL (por. *Analiza kliniczna: Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów* [REDACTED]).

Poniżej (por. Tab. 1) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

Tab. 1. Uzupełnienie treści dokumentu AKL.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
Przegląd badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Do analizy klinicznej nie włączono wszystkich abstraktów, spełniających kryteria selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących badania BREEZE-AD4: <ul style="list-style-type: none">Bieber T. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in moderate-to severe atopic dermatitis patients with cyclosporine failure, intolerance, or contraindication: 52-week results from the BREEZE-AD4 trial; Abstracts from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis 2021 Apr 19;101(221)	AKL, rozdz. 10, str. 146.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera pełnej charakterystyki włączonych badań spełniających kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia). Nie przedstawiono wszystkich kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania BREEZE-AD4.	AKL, rozdz. 20.1, tab. 103.

AKL – analiza kliniczna

1.2 Analiza ekonomiczna

Uwaga AOTMiT:

■ Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). [REDACTED]

■ Analiza podstawowa przeprowadzona w ramach analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawień tabelarycznych wartości ani 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 5 i 6 Rozporządzenia [REDACTED]

6. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7). W załączonych arkuszach kalkulacyjnych nie ma możliwości sprawdzenia obliczeń dla ceny progowej.

■ Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4 (tj. „standardowej” ceny progowej) (§ 5. ust.4 Rozporządzenia). [REDACTED]

8. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia [REDACTED]

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie AE (por. AE: *Baricytynib (Olumiant®)* w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [REDACTED]

[REDACTED] rozdz. 4, oraz arkusze kalkulacyjne: *Olumiant_AE@NFZ_bez_RSS*, *Olumiant_AE@NFZ_RSS*, *Olumiant_AE@wspólna_bez_RSS*, *Olumiant_AE@wspólna_RSS*, [REDACTED]

Uwaga AOTMiT:

9. Scenariuszowa analiza wrażliwości AE nie jest spójna z danymi przedstawionymi w modelu elektronicznym wnioskodawcy. Ponadto, w probabilistycznej analizie wrażliwości nie podano jakie jest prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy danym progu oraz wykres użyteczności kosztowej nie jest przedstawiony dla wyników inkrementalnych. Tym samym nie są spełnione wymagania opisane w § 5 ust. 9 pkt 1-3 Rozporządzenia.

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

W przypadku scenariuszowej analizy wrażliwości udostępniony przez Wnioskodawcę zagraniczny model ekonomiczny umożliwił użytkownikowi przeprowadzenie analizy wrażliwości w szerokim zakresie zmiennych, spośród których należało wybrać scenariusze właściwe dla danego państwa oraz warunków oraz praktyk w nim obowiązujących. Dlatego w przypadku analizy wrażliwości dla Polski analizy scenariuszowe przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, których zmienność uznano za prawdopodobną oraz istotną z perspektywy płatnika.

Z kolei w odniesieniu do uwag dotyczących probabilistycznej uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie AE (por. AE: *Baricytynib (Olumiant®)* w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [REDACTED])

Uwaga AOTMiT:

10. Analiza wrażliwości AE nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). [REDACTED]

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie AE (por. AE: *Baricytynib (Olumiant®)* w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów [REDACTED])

Poniżej (por. Tab. 2) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

Tab. 2. Uzupełnienie treści dokumentu AE.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). [REDACTED]	AE, rozdz. 4, str. 58-61.
Analiza podstawowa przeprowadzona w ramach analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawień tabelarycznych wartości ani 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 5 i 6 Rozporządzenia). [REDACTED]	AE, rozdz. 4, str. 62.
Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7). W załączonych arkuszach kalkulacyjnych nie ma możliwości sprawdzenia obliczeń dla ceny progowej.	Zakładka: „cena_progowa” w arkuszach kalkulacyjnych: Olumiant_AE@NFZ_bez_RSS, Olumiant_AE@NFZ_RSS., Olumiant_AE@wspólna_bez_RSS, Olumiant_AE@wspólna_RSS, [REDACTED]
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4 (tj. „standardowej” ceny progowej) (§ 5. ust.4 Rozporządzenia). [REDACTED]	AE, rozdz. 4, Tab. 39 i Tab. 40.

<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia).</p>	<p>AE, rozdz. 4, str. 65-67.</p>
<p>Scenariuszowa analiza wrażliwości AE nie jest spójna z danymi przedstawionymi w modelu elektronicznym wnioskodawcy. Ponadto, w probabilistycznej analizie wrażliwości nie podano jakie jest prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy danym progu oraz wykres użyteczności kosztowej nie jest przedstawiony dla wyników inkrementalnych. Tym samym nie są spełnione wymagania opisane w § 5 ust. 9 pkt 1-3 Rozporządzenia.</p>	<p>AE, rozdz. 3.1.2.3, i rozdz. 3.2.2.3.</p>

AE – analiza ekonomiczna

1.3 Analiza wpływu na budżet

Uwaga AOTMiT:

11. Analiza wpływu na budżet (AWB) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W ramach AWB przedstawiono oszacowania kosztów terapii standardowej (tab. 18. w AWB), natomiast nie przedstawiono całkowitych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie całej wnioskowanej populacji.
12. AWB nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, 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 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). Oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana nie zostały przedstawione w postaci tabelarycznej.
13. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (§ 6. ust. 6 Rozporządzenia). Nie powołano się na odpowiedni zapis ustawy.

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Uzupełnienie wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie Analizy Wpływu na Budżet (por. BIA: *Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów* [redacted] rozdz. 3.1, str. 25. rozdz. 3.1, Tab. 25. i Tab. 26., rozdz. 2.5.1.1, str. 17).

Poniżej (por. Tab. 3) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

Tab. 3. Uzupełnienie treści dokumentu BIA.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
Analiza wpływu na budżet (AWB) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W ramach AWB przedstawiono oszacowania kosztów terapii standardowej (tab. 18. w AWB), natomiast nie przedstawiono całkowitych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie całej wnioskowanej populacji.	BIA, rozdz. 3.1, str. 25.
AWB nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, 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 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). Oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana nie zostały przedstawione w postaci tabelarycznej.	BIA, rozdz. 3.1, Tab. 25. i Tab. 26.
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (§ 6. ust. 6 Rozporządzenia). Nie powołano się na odpowiedni zapis ustawy.	BIA, rozdz. 2.5.1.1, str. 17.

BIA – analiza wpływu na budżet;

1.4 Pozostałe uwagi do analiz

Uwaga AOTMiT:

14. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia). W AKL wskazano, iż „zaprezentowano wybrane wyniki porównania pośredniego BARI vs. DUPI, dostarczone przez Wnioskodawcę [BARI porównanie pośrednie]”, ponadto

odwołano się do pozycji „Eli Lilly 2020” - wskazane dane bibliograficzne ww. dokumentów (tj. BARI porównanie pośrednie oraz Eli Lilly 2020) nie pozwalają na jednoznaczną ich identyfikację, co skutkuje brakiem możliwości ich weryfikacji przez analityków Agencji. Natomiast w AE wnioskodawcy nie podano źródła dla rocznego współczynnika korekty dla wieku. Ponadto, w rozdz. 2.4.2 i 2.4.3 AE założenia dotyczące terapii standardowej (BSC) oraz leczenia towarzyszącego oparto o publikację Nowicki 2019, w której brak jest przytaczanych przez wnioskodawcę informacji. Dodatkowo, niektóre źródła danych kosztowych i założeń, dotyczących dawkowania mIK, leczenia towarzyszącego czy wizyt ambulatoryjnych są zbyt ogólne i nie pozwalają na jednoznaczną weryfikację informacji. Ponadto nie podano źródła do badania JAIN, przytaczanego przy opisie efektywności klinicznej i użyteczności (brak przedstawienia obliczeń dla użyteczności).

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Przytoczone w dokumencie AKL źródło: „BARI porównanie pośrednie” zostało załączone do zaktualizowanych dokumentów niniejszego raportu.

Z kolei wymienienie w bibliografii źródła „Eli Lilly 2020” stanowi błąd redaktorski, który skorygowano w zaktualizowanej wersji analizy AKL. W rzeczywistości „BARI porównanie pośrednie” oraz „Eli Lilly 2020” dotyczyły tego samego źródła, przy czym w jednym z wpisów podano błędny rok publikacji.

Dane dotyczące rocznego współczynnika korekty dla wieku w dokumencie AE za autorami modelu ekonomicznego zaczerpnięto z publikacji: Ara R, Brazier J, *Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. Value Health, 2011. 14(4): p. 539-45.*, co zostało zaprezentowane z zaktualizowanym dokumencie AE.

W odniesieniu rozdz. 2.4.2 i 2.4.3 w dokumencie AE założenia dotyczące terapii standardowej (BSC) oraz leczenia towarzyszącego oparto nie tylko o publikację Nowicki 2019, ale o szereg artykułów, do których odniesienia zaprezentowano w Tab. 10 i Tab. 12 w dokumencie AE. Z racji nieprzewidywalnego i indywidualnego przebiegu AZS, podstawowe leczenie może różnić się u poszczególnych pacjentów, dlatego w warunkach modelu konieczne było przyjęcie pewnych założeń dotyczących chociażby doboru właściwego i reprezentatywnego zestawu preparatów czy dawkowania. Najlepszym sposobem na określenie wiarygodnej terapii był dobór na podstawie wielu źródeł danych, do których należały między innymi publikacje: Nowicki 2019 (w zaktualizowanej wersji analizy zaprezentowany jako Nowicki 2019a i 2019b), dane z portalu *Medycyna Praktyczna*, dokument AWA dla produktu Momecutan czy raport *Atopowe zapalenie skóry – raport 2021* (por. AE: *Baricytynib (Olumiant®) w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie u dorosłych pacjentów*

Jak wskazano w dokumencie AE w rozdz. 2.4.8 wartości dotyczące częstotliwości wizyt ambulatoryjnych oraz kosztów wizyt wykonywanych prywatnie pochodzą z danych literaturowych, do których odniesienia zaprezentowano. Należą do nich: publikacja NICE TA681 (częstotliwość wizyt) oraz dane opublikowane na stronie internetowej KB 2021 (koszt wizyt prywatnych). Z kolei w odniesieniu do kosztu wizyt realizowanych w ramach NFZ oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 z Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Odniesienia do wspomnianych źródeł zamieszczono zarówno w dokumencie AE, jak i w niniejszej odpowiedzi na wymagania minimalne.

Akronim JAIN stanowi inną nazwę badania BREEZE-AD4. W zaktualizowanej AE ujednolicono nazewnictwo do BREEZE-AD4 oraz uzupełniono dane dotyczące źródła. Brak przedstawienia obliczeń dla użyteczności wynika z kolei z przyjęcia wartości za autorami modelu ekonomicznego, którzy z kolei udostępnili w modelu wyłącznie wartości końcowe użyteczności. Te natomiast zaprezentowano we właściwych rozdziałach AE (por. AE, rozdz. 2.3).

Uwaga AOTMiT:

Uprzejmie proszę o modyfikację analiz z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności tj. 166 758 PLN oraz o zaktualizowanie danych kosztowych, szczególnie w zakresie wyceny świadczeń oraz kosztów leków.

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Zgodnie z uwagą Agencji w analizie uwzględniono aktualny próg opłacalności tj. 166 758 PLN, co zostało odzwierciedlone w zaktualizowanych dokumentach załączonych do raportu.

W zakresie danych kosztowych dotyczących stosowanych przez pacjentów preparatów leczniczych zaniechano aktualizacji z uwagi na fakt, iż koszty te w głównej mierze pokrywane są bezpośrednio przez pacjenta, zaś udział NFZ we współpłaceniu jest marginalny. Z kolei w przypadku wyceny świadczeń nie odnotowano znaczących różnic w wartościach zaprezentowanych w analizie w stosunku do zawartych we właściwych, najnowszych Zarządzeniach Prezesa NFZ. Aktualizacja miałaby znikomy wpływ na ostateczne wyniki analizy, dlatego zaniechano go w zaktualizowanych dokumentach analizy.

Uwaga AOTMiT:

Ze względu na objęcie refundacją dupilumabu (DUPI) u pacjentów z ciężką postacią AZS w ramach programu lekowego B.124, DUPI stanowi aktualnie refundowany komparator dla części wnioskowanej populacji (tj. u pacjentów z ciężką postacią AZS). W związku z powyższym, uprzejmie proszę o modyfikację analiz, w tym odniesienie się do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Jak wskazano w dokumencie APD: „Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu”, którym jest leczenie AZS o nasileniu od umiarkowanego po ciężkie.

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla Olumiantu, dupilumab nie był objęty w Polsce refundacją ze środków publicznych. Wniosek refundacyjny dla leku rozpatrywany był również w węższym wskazaniu niż analizowana interwencja – wyłącznie w ciężkim AZS, w związku z czym nie został on uwzględniony jako komparator podstawowy dla Olumiantu. Porównanie tego typu wymusiłoby pominięcie części wnioskowanej populacji, w której leczenie z zastosowaniem BARI może przynosić realne korzyści zdrowotne dla pacjentów. Dlatego w analizie jako główny komparator dla BARI w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej przyjęto najlepsze leczenie podtrzymujące i w kontekście właśnie tego porównania odniesiono się w dokumentach do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (por. np. AE, rozdz. 1.7, str. 12.).

Jednocześnie biorąc pod uwagę pozytywną rekomendację AOTMiT dla produktu Dupixent®, pomimo wspomnianych powyżej faktów, dupilumab został w analizie uwzględniony jako komparator dodatkowy, co zostało odzwierciedlone poprzez wykonane porównanie pośrednie w dokumencie AKL oraz poprzez dodatkowo wykonaną [REDAKTOWANE] (por. AE, Rozdz. 4). Niemniej wychodząc naprzeciw prośbie Agencji w zaktualizowanym dokumencie AE dokonano właściwych uzupełnień wynikających z uwag Analityków Agencji, w tym także dodatkowo odniesiono się do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (por. np. AE, rozdz. 4, str. 58).

Uwaga AOTMiT:

Ponadto uprzejmie proszę dodatkowo o porównanie z innymi inhibitorami JAK (m.in. produktem leczniczym Rinvoq - upadacytynib), które mogą zostać objęte refundacją w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS.

Odpowiedź Eli Lilly Polska Sp. z o.o.:

Jak wskazano w odpowiedzi na poprzednią uwagę Agencji: „Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu”.

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Olumiant produkt leczniczy Rinvoq (upadacytynib) nie był refundowany w analizowanym wskazaniu. W odróżnieniu od leku Dupixent, na dzień złożenia wniosku refundacyjnego zasadność refundacji upadacytynibu nie była jeszcze oceniona przez AOTMiT, a w BIP AOTMiT nie widniała także informacja o zleceniu MZ na przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT.

Dodatkowo w analizach dla leku Rinvoq Olumiant także nie został uwzględniony jako komparator, a wnioskodawca nie został wezwany do uzupełnienia rzeczowego porównania.

Poniżej (por. Tab. 3) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentów, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

Tab. 4. Uzupełnienie treści dokumentów w zakresie pozostałych uwag.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
<p>Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jedno-znaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia). W AKL wskazano, iż „zaprezentowano wybrane wyniki porównania pośredniego BARI vs. DUPI, dostarczone przez Wnioskodawcę [BARI porównanie pośrednie]”, ponadto odwołano się do pozycji „Eli Lilly 2020” - wskazane dane bibliograficzne ww. dokumentów (tj. BARI porównanie pośrednie oraz Eli Lilly 2020) nie pozwalają na jednoznaczną ich identyfikację, co skutkuje brakiem możliwości ich weryfikacji przez analityków Agencji. Natomiast w AE wnioskodawcy nie podano źródła dla rocznego współczynnika korekty dla wieku. Ponadto, w rozdz. 2.4.2 i 2.4.3 AE założenia dotyczące terapii standardowej (BSC) oraz leczenia towarzyszącego oparto o publikację Nowicki 2019, w której brak jest przytaczanych przez wnioskodawcę informacji. Dodatkowo, niektóre źródła danych kosztowych i założeń, dotyczących dawkowania mIK, leczenia towarzyszącego czy wizyt ambulatoryjnych są zbyt ogólne i nie pozwalają na jednoznaczną weryfikację informacji. Ponadto nie podano źródła do badania JAIN, przytaczanego przy opisie efektywności klinicznej i użyteczności (brak przedstawienia obliczeń dla użyteczności).</p>	<p>Analizy AKL oraz AE</p>
<p>Uprzejmie proszę o modyfikację analiz z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności tj. 166 758 PLN oraz o zaktualizowanie danych kosztowych, szczególnie w zakresie wyceny świadczeń oraz kosztów leków.</p>	<p>Analiza AE</p>

AKL – analiza kliniczna; AE – analiza ekonomiczna;

Spis tabel

Tab. 1. Uzupelnienie treści dokumentu AKL.....	6
Tab. 2. Uzupelnienie treści dokumentu AE.....	9
Tab. 3. Uzupelnienie treści dokumentu BIA.....	11
Tab. 4. Uzupelnienie treści dokumentów w zakresie pozostałych uwag.....	15

Bibliografia

- 25/2020/DSOZ** Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- Atopowe zapalenie skóry – raport** Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Owczarek W, Atopowe zapalenie skóry w Polsce – Raport, Marzec 2021.
- AWA Momecutan 2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Momecutan we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Analiza weryfikacyjna Nr OT.4350.5.2016., AOTMiT, 3 czerwca 2016 r.
- Bieber 2021** Bieber T. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in moderate-to severe atopic dermatitis patients with cyclosporine failure, intolerance, or contraindication: 52-week results from the BREEZE-AD4 trial; Abstracts from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis 2021 Apr 19;101(221).
- BREEZE-AD4** A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (BREEZE-AD4), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03428100>, data ostatniego dostępu: 2022.04.22
- KB 2021** https://kb.pl/porady/cennik-wizyt-lekarskich-w-calej-polsce-zobacz-ile-kosztuje-wizyta-u-specjalisty-_med/
- Medycyna Praktyczna** Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/pacjent/>
- NICE TA681** Single Technology Appraisal Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1622] Committee Papers, June 2020
- Nowicki 2019a** Nowicki R, Trzeciak M, Kaczmarski M, Wilkowska A i in. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia. Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2019, 106, 354-371.
- Nowicki 2019b** Nowicki R, Trzeciak M, Kaczmarski M, Wilkowska A i in. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapeutyczne. Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2019, 106, 475-485
- Rekomendacja 34/2022** Rekomendacja nr 34/2022 z dnia 12 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry upadacytynibem (ICD-10 L.20)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2022/011/REK/RP%2034%202022%20Rinvoq%20czarna_REOPTR.pdf

Rogner 2022 Rogner et al. Acta Derm Venereol 2022; 102: adv00677. DOI:
10.2340/actadv.v102.1088. <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/1088/3241>