

Krzysztof Adamcewicz
Prokurent



Katarzyna Tomczak
Prokurent

Pan dr n. med. Roman Topór-Mądry

Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o. o.
ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Warszawa, dnia 9 maja 2023 r.

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Vabysmo (farycymab), w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”; znak sprawy: PLR.4500.2384.2022

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 19 kwietnia 2023 roku, znak OT.423.1.6.2023.9.KDe w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Vabysmo (farycymab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 fiol. 0,24 ml + 1 igła, GTIN: 07613326050708;**

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz.U. z 2021 r. poz. 74 z późn. zm.) Roche Polska Sp. z o.o. będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
Polska

Tel. +48 22 345 1888
Fax +48 22 345 1874
www.roche.pl

ODPOWIEDZI NA UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.6.2023.9.KDE DOT. ANALIZY HTA DLA LEKU VABYSMO.

Uwaga 1: Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

W ramach analizy klinicznej (AKL) przeprowadzono aktualizację analizy NMA dla nAMD oraz DME, jednakże wskazano, iż ostatnie wyszukiwanie dla wskazania AMD przeprowadzono dnia 21.04.2022 r., czyli ponad 7 miesięcy przed datą złożenia wniosku refundacyjnego.

Odpowiedź 1.

Analiza NMA została zaktualizowana dla wskazania nAMD i DME.

Uwaga 2: Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

W ramach przeprowadzonego przeglądu wnioskodawcy, wskazano, iż przeprowadzono aktualizację NMA, jednakże nie przedstawiono wystarczających danych pozwalających na stwierdzenie, że ww. aktualizacja została przeprowadzona w sposób systematyczny (w AKL powołano się na materiały, których wbrew opisowi nie załączono do analizy).

Odpowiedź 2.

Materiały zawierające brakujące informacje dołączono do zaktualizowanych analiz.

Uwaga 3: Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

W przeglądzie wnioskodawcy nie uwzględniono:

1. Patel SS, Sahni J, Sadikhov S, et al.: Anti-VEGF/anti-angiopoietin-2 bispecific antibody RG7716 in diabetic macular edema: complete 36-week results from the phase 2, multicenter, randomized, active treatment-controlled BOULEVARD clinical trial. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; Volume 59, Issue 9;
2. Bauman CR, Kitchens J, Jaffe G, et al.: Personalized treatment interval (PTI) dosing dynamics over 2 years in the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials of faricimab in diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; Volume 63, Issue 7, pp. 3851;
3. Lim JI, Wells JA, Eichenbaum DA, et al.: Efficacy, durability, and safety of faricimab in diabetic macular edema: 2-year results from the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials; *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; Volume 63, Issue 7, pp. 3850;
4. London N, Guymer RH, Demetriades A-M, et al.: Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: updated week 48 efficacy, safety, and durability in the phase 3 TENAYA and LUCERNE trials. *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; Volume 63, Issue 7, pp. 3120;

5. Sahni J, Patel S.S., Dugel P.U., et al.: *Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and VEGF-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial*; *Ophthalmology* 2019;
6. Zarbin M., Ding A., Tabano D., et al.: *Clinical Outcomes of Diabetic Macular Edema Patients Treated With Faricimab and Aflibercept: A Subcohort Analysis of 20/50 or Worse Visual Acuity Across Faricimab Phase 3 Clinical Trials*; *Value in Health* 2022; Volume 25, Issue 12, pp. S3;
7. Rush RB, Rush SW: *Intravitreal Faricimab for Aflibercept-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration*; *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 2022; Volume 16, Issue , pp. 4041-4046.

Odpowiedź 3.

Publikacja Sahni J, Patel S.S., Dugel P.U., et al.: Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and VEGF-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial; Ophthalmology 2019 została wskazana przez Analityków jako nieuwzględniona w ramach przeglądu systematycznego, mimo, że została ona uwzględniona jako badanie włączone do analizy, pod nazwą „BOULEVARD (Sahni 2019)”. Na podstawie ww. publikacji przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa faricymabu względem ranibizumabu w populacji chorych na DME.

Źródła wskazane poniżej zostały wykluczone na etapie selekcji abstraktów lub pełnych tekstów:

1. Patel SS, Sahni J, Sadikhov S, et al.: *Anti-VEGF/anti-angiopoietin-2 bispecific antibody RG7716 in diabetic macular edema: complete 36-week results from the phase 2, multicenter, randomized, active treatment-controlled BOULEVARD clinical trial*. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018; Volume 59, Issue 9;

Uzasadnienie: Abstrakt konferencyjny do badania *BOULEVARD*, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowych. Badanie zostało wskazane na liście badań wykluczonych. Zgodnie z kryteriami włączenia, abstrakty konferencyjne włączano do analizy wyłącznie gdy zawierały dodatkowe wyniki względem badań włączonych do analizy w postaci pełnotekstowej.

2. Baurnal CR, Kitchens J, Jaffe G, et al.: *Personalized treatment interval (PTI) dosing dynamics over 2 years in the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials of faricimab in diabetic macular edema*. *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; Volume 63, Issue 7, pp. 3851;
3. Lim JI, Wells JA, Eichenbaum DA, et al.: *Efficacy, durability, and safety of faricimab in diabetic macular edema: 2-year results from the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials*; *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; Volume 63, Issue 7, pp. 3850;
4. London N, Guymer RH, Demetriades, A-M, et al.: *Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: updated week 48 efficacy, safety, and durability in the phase 3 TENAYA and LUCERNE trials*. *Investigative ophthalmology & visual science* 2022; Volume 63, Issue 7, pp. 3120;

Uzasadnienie: Abstrakty konferencyjne do badań włączonych do analizy, w których nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowych. W ww. abstraktach nie przedstawiono wyników osobno dla każdego z badań. W analizie uwzględniono źródła z danymi dla dłuższego okresu obserwacji niż

wskazany w ww. źródłach. Zgodnie z kryteriami włączenia, abstrakty konferencyjne włączano do analizy wyłącznie gdy zawierały dodatkowe wyniki względem badań włączonych do analizy w postaci pełnotekstowej.

5. Zarbin M., Ding A., Tabano D., et al.: Clinical Outcomes of Diabetic Macular Edema Patients Treated With Faricimab and Aflibercept: A Subcohort Analysis of 20/50 or Worse Visual Acuity Across Faricimab Phase 3 Clinical Trials; Value in Health 2022; Volume 25, Issue 12, pp. S3;

Uzasadnienie: Abstrakt konferencyjny do badań *YOSEMITE* i *RHINE*, dotyczący analizy dla podgrupy chorych z wynikiem BCVA $\leq 20/50$ (tj. ≤ 65 liter wg. tablic ETDRS) po 1. roku. Nie przedstawiono danych dla dłuższego okresu obserwacji. W raporcie przedstawiono analizę podgrup zależnie od wyniku BCVA w oparciu o pełnotekstowy dokument *EMA EPAR 2022*. Uwzględnienie ww. wyników nie wpłynie na wnioskowania.

6. Rush RB, Rush SW: Intravitreal Faricimab for Aflibercept-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration; Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.) 2022; Volume 16, Issue , pp. 4041-4046.

Uzasadnienie:

Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, w badaniu porównano monoterapię z terapią skojarzoną, nie wskazano jaką dawkę farycymabu otrzymali chorzy, oceniano wyłącznie krótkoterminową skuteczność – chorzy w obu grupach otrzymali w czasie 4 miesięcy jedynie 3 dawki farycymabu.

Autorzy publikacji wskazali, że wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali uprzednio ≥ 6 iniekcji afliberceptu do ciała szklistego w czasie ostatnich 12 miesięcy, w tym ≥ 4 iniekcje afliberceptu do ciała szklistego w czasie ostatnich 6 miesięcy. W grupie badanej terapię zmieniono na farycymab (3 iniekcje do ciała szklistego w czasie 4 miesięcy), a w grupie kontrolnej kontynuowano leczenie afliberceptem i.v. do którego dodano farycymab (3 iniekcje do ciała szklistego w czasie 4 miesięcy). Zgodnie z zapisami ChPL leczenie początkowe obejmuje podanie farycymabu w dawce 6 mg we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 4 dawek. W publikacji nie wskazano ponadto jaką dawkę farycymabu podano chorym. Celem była ocena krótkoterminowej skuteczności farycymabu. W publikacji przedstawiono wyniki skuteczności 3 dawek farycymabu w okresie obserwacji 4 miesięcy dla porównania FAR w monoterapii vs FAR jako terapia dodana do AFL.

Uwaga 4: Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia).

W ramach AKL opisano, iż zastosowano hasła słownikowe, natomiast w tabeli zawierającej opis zastosowanych kwerend i liczby uzyskanych w ramach wyszukiwania wyników nie wskazano, że zostały zastosowane hasła słownikowe.

Odpowiedź 4.

Zgodnie z § 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia, przegląd systematyczny zawiera opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych – szczegółowy opis kwerend wraz z informacją, że stosowano hasła słownikowe przedstawiono w rozdziale 3.4 *Analizy klinicznej*. W tabeli zawierającej opis zastosowanych kwerend i liczby

uzyskanych w ramach wyszukiwania wyników, przedstawiono zapytania, które wyszukano uprzednio przy wykorzystaniu słowników haseł przedmiotowych MeSH i EmTree. Wyszukiwanie przeprowadzono dla każdego z zapytań. Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*.

Uwaga 5: *Analiza ekonomiczna (AE) nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

W ramach analizy podstawowej przyjęto 25 letni horyzont czasowy, uwzględniony jako horyzont dożywności. Należy jednak zauważyć, iż w populacji z DME w ramach modelowania, po 25 latach [REDACTED] [REDACTED] Warto też zauważyć, iż w ramach analizy w NICE testowano także dłuższy horyzont czasowy wynoszący 30 lat.

Odpowiedź 5.

W styczniu 2023 roku ocenie Agencji podlegał wniosek refundacyjny dotyczący produktu leczniczego Beovu® (brolicizumab) w leczeniu chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”. W Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) dla tego produktu leczniczego wskazano, iż 30-letni horyzont czasowy wydaje się zbyt odległy biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z cukrzycą. Powyższe uzasadnia odstępnie od testowania 30-letniego horyzontu czasowego analizy w ramach modelowania populacji z DME. Ponadto w pierwotnych analizach przyjęto założenie o 25-letnim horyzoncie czasowym celem uspoźnienia modeli dla wskazania DME i nAMD. Dodatkowo odsetek pacjentów, którzy nie znaleźli się w stanie „zgon” wynoszący [REDACTED] [REDACTED], gdyż punkt końcowy OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite) nie był kluczowy w analizowanych jednostkach chorobowych. Analizowane wskazania, tj. DME i nAMD nie są chorobami śmiertelnymi, istotniejsza od punktu końcowego OS jest odpowiedź chorych na zastosowane leczenie.

Uwaga 6: *Dodatkowo w ramach analizy w NICE testowano także dłuższy horyzont czasowy niż 25 lat. Ponadto, w ramach AE uwzględniono występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AE's), natomiast nie przedstawiono uzasadnienia wyboru tego zestawu AE's, a pominięcie pozostałych, raportowanych w badaniach włączonych do AKL.*

Odpowiedź 6.

Zgodnie z przedstawioną w poprzedniej odpowiedzi argumentacją odstąpiono od testowania dłuższego horyzontu czasowego niż 25 lat.

Uzasadnienie wyboru zestawu zdarzeń niepożądanych zostało dodane do wersji 1.1 opisu analizy ekonomicznej (AE). Należy podkreślić, iż w ramach analizy ekonomicznej wybrano poglądowo (z uwagi na fakt, iż koszty leczenia zdarzeń niepożądanych należą do kategorii kosztów nieróżniących oceniane technologie medyczne) zdarzenia niepożądane, które generowałyby najwyższe koszty dla systemu opieki zdrowotnej.

Uwaga 7: AE nie zawiera oszacowań wynikających z zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź 7.

Oszacowania wynikające z zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia) zostały dodane do modeli farmakoekonomicznych oraz wersji 1.1 opisu analizy ekonomicznej (AE).

Uwaga 8: Analiza wrażliwości przeprowadzona w ramach AE nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego: 10 lat i 15 lat, natomiast nie przedstawiono uzasadnienia uwzględnienia wyłącznie krótszych horyzontów niż przyjętych w analizie podstawowej ani powodów testowania akurat tych długości horyzontu (tj. 10 i 15 lat).

Odpowiedź 8.

Odstąpiono od testowania dłuższego horyzontu czasowego niż 25 lat z uwagi na fakt, iż w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) dla produktu leczniczego Beovu® (brolicizumab) wskazano, iż 30-letni horyzont czasowy wydaje się zbyt odległy biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z cukrzycą.

Uzasadnienie testowania alternatywnych długości horyzontu czasowego analizy ekonomicznej (AE) wynoszących odpowiednio 10 i 15 lat zostało dodane do wersji 1.1 opisu analizy ekonomicznej (AE).

Uwaga 9: Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). Nie przedstawiono oszacowań z perspektywy wspólnej.

Odpowiedź 9.

Zarówno w wersji 1.0 analizy ekonomicznej (AE) jak i analizy wpływu na budżet (AWB) wskazano, iż wyniki z perspektywy płatnika publicznego są takie same jak wyniki z perspektywy wspólnej. Niezależne tabele wynikowe w obu perspektywach zostały dodane do wersji 1.1 opisu analizy ekonomicznej (AE) oraz analizy wpływu na budżet (AWB).

Uwaga 10: Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (AWB) nie zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

W oszacowaniach pominięto populację z AMD w wieku 45-49 lat. W ChPL Vabysmo nie wskazano minimalnego wieku pacjentów z AMD, którzy mogą być leczeni farycymabem, natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego farycymabem mają być leczeni pacjenci z AMD w wieku powyżej 45 r.ż. Ponadto, w ramach oszacowań liczebności populacji z DME wykorzystano dane z AWA Ozurdex, należy jednak zauważyć, że dane te zostały oszacowane na 2016 r., a liczba chorych na cukrzycę w Polsce stale się zwiększa, tym samym należy uznać, że liczba pacjentów z DME również jest aktualnie większa niż w roku 2016.

Odpowiedź 10.

W ramach analizy wpływu na budżet (AWB) do rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana została doliczona liczebność populacji z AMD w wieku 45-49 lat oraz została zaktualizowana liczba pacjentów z DME.

Uwaga 11: AWB nie zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Założono, że populację docelową stanowią tylko pacjenci nowowłączani do programu lekowego (w I roku refundacji: pacjenci nowowłączeni, w II roku pacjenci nowowłączeni oraz kontynuujący terapię). Natomiast zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (PL) możliwa jest zmiana leku w ramach PL, w związku z tym farycymab mógłby być stosowany również u pacjentów aktualnie leczonych w ramach PL B.70.

Ponadto, w AWB wskazano, iż do oszacowań części populacji docelowej: liczebności pacjentów z DME wykorzystano dane dotyczące liczebności pacjentów z DMR aktualnie leczonych afliberceptem lub ranibizumabem: "Na podstawie danych z OPH 2022 określono, iż ranibizumab oraz aflibercept posiadają obecnie łącznie █████ udziałów rynkowych we wskazaniu DME. Tym samym powyższe oszacowania zostały przemnożone przez wspomniany odsetek." Nie przedstawiono natomiast informacji dotyczących pozostałych █████ pacjentów z DME: nie wskazano czym aktualnie są leczeni, czy mogliby kwalifikować się do wnioskowanego programu lekowego i być leczeni farycymabem. W ramach oszacowania wnioskodawcy dwukrotnie wskazano wartości dotyczące liczby chorych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki – wartości na podstawie OPH 2022 oraz te same wartości dodatkowo przemnożone przez odsetek udziałów rynkowych RAN oraz AFL. Tym samym nie można jednoznacznie określić liczby pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki.

W związku z tym, należy także uznać, iż założenia dotyczące oszacowania populacji docelowej nie zostały wystarczająco wyszczególnione (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Ze względu na fakt, iż oszacowania liczebności populacji docelowej zostały wykorzystane do oszacowań rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, należy uznać za niespełnienie także § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź 11.

Do modeli farmakoekonomicznych oraz wersji 1.1 opisu analizy wpływu na budżet (AWB) dodany został dodatkowy wariant oszacowania wydatków budżetowych uwzględniający oprócz pacjentów nowowłączanych do programu lekowego również pacjentów aktualnie leczonych w ramach PL B.70., u których możliwa jest zmiana leku w ramach PL, tzw. switch.

Na podstawie danych z OPH 2022 określono, iż █████ chorych w leczeniu DME stosuje deksametazon a █████ bewacyzumab (łącznie █████). W przypadku implantu zawierającego deksametazon, program lekowy nie pozycjonuje go w schemacie leczenia ze względu na populację – DEX mógłby zostać zastosowany po 5 dawkach

BEW jak i po otrzymaniu schematu BEW/AFL/RAN/FAR. Jednakże zapisy w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Ozurdex®* wyraźnie wskazują miejsce implantu z DEX w schemacie leczenia chorych na DME. Zgodnie z zapisami ChPL implant z DEX jest wskazany do stosowania w populacji chorych na DME z pseudofakcją lub uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. Oznacza to, że u chorych z niedostateczną odpowiedzią DEX stosowany będzie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami VEGF, w tym FAR, natomiast u chorych, którzy nie mogą poddać się leczeniu innemu niż leczenie kortykosteroidami, nie można zastosować FAR. Powyższe uzasadnienie znajduje potwierdzenie w wytycznych klinicznych, które również wskazują, że leczenie implantem DEX zaleca się w przypadku niepowodzenia leczenia anty-VEGF lub w przypadku gdy nie można takiego leczenia zastosować. W związku z powyższym implant z deksametazonem nie stanowi komparatora dla farycymabu, gdyż stosowany jest w innej linii leczenia lub w populacji, która nie może otrzymać leczenia anty-VEGF. Warto również zwrócić uwagę, że AFL, RAN i DEX w leczeniu DME były refundowane w Polsce od lipca 2021 roku w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”

[REDACTED]. W ramach programu lekowego finansowane są obecnie 4 leki – AFL, RAN, BEW i DEX. Przy wyborze potencjalnego komparatora należy jednak zwrócić szczególną uwagę na zapisy zawarte w części B. Zgodnie z tymi zapisami wszyscy chorzy włączeni do programu lekowego, zarówno pierwszorazowi jak i leczeni wcześniej nieskutecznie, terapię rozpoczynają od otrzymania 5 dawek BEW. Co więcej, kryteria kwalifikacji wyraźnie wskazują, że jeżeli po 5 dawkach BEW wartość HbA1c > 9% leczenie należy kontynuować tym samym lekiem do momentu osiągnięcia wartości HbA1c ≤ 9% kiedy to można zmienić lek. W praktyce oznacza to, że schemat leczenia chorych na DME w ramach programu obejmuje wstępne leczenie BEW, po którym następuje zmiana leczenia na AFL, RAN lub DEX. Należy zaznaczyć, że farycymab będzie stosowany w programie lekowym wg tych samych kryteriów tj. jeżeli po 5 dawkach BEW HbA1c osiągnie wartość ≤ 9% możliwa będzie zmiana z BEW na FAR. W związku z powyższym BEW nie stanowi komparatora dla FAR w populacji chorych na DME.

Pierwsza ze wspomnianych tabel obrazuje liczebność populacji chorych z DME leczonych obecnie BEW/AFL/RAN/DEX, natomiast druga liczebność populacji chorych z DME leczonych wyłącznie AFL i RAN. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej uzasadnienia druga ze wspomnianych tabel obrazuje liczebność populacji docelowej, tj. liczebność pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki.

Przedstawione powyżej uzasadnienia, o które rozszerzona została wersja 1.1 opisu wpływu na budżet (AWB) potwierdzają, iż założenia dotyczące oszacowania populacji docelowej zostały wystarczająco wyszczególnione (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia), ponadto potwierdzają, iż spełniono zapisy § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia.

Uwaga 12: AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań liczebności populacji (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Poza powyżej wskazanymi niezgodnościami, nie wskazano uzasadnienia dla pominięcia testowania alternatywnych udziałów farycymabu w subpopulacji z DME, natomiast uwzględniono jedynie alternatywne udziały komparatorów (tj. afliberceptu i ranibizumabu).

Odpowiedź 12.

Alternatywne udziały farycymabu w subpopulacji z DME zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości wersji 1.0 analizy wpływu na budżet (AWB). W analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki przyjęcia dla farycymabu minimalnej oraz maksymalnej wielkości udziałów w rynku. W wariancie minimalnym przyjęto, iż w pierwszym roku horyzontu czasowego BIA farycymab przejmie od pozostałych substancji [REDACTED] udziałów rynkowych a w drugim roku [REDACTED]. Z kolei w wariancie maksymalnym założono, iż w pierwszym roku horyzontu czasowego farycymab przejmie od pozostałych substancji [REDACTED] udziałów rynkowych a w drugim roku [REDACTED].

Uwaga 13: Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającą jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

W AKL powołano się na dokumenty: Faricimab nAMD AED_3.0_08.2022, Faricimab nAMD NMA reportv2 20220805, Faricimab DME AED v3.0, Ophthalmology_DME_NMA_report_v1.0, DME_Clinical_SLR_FA_Report_v1_16AUG2021, nAMD_FAR_Clinical_SLR_NMA FA_Report_v1_13AUG2021, dane wnioskodawcy dot. badań LUCERNE, TENAYA, YOSEMITE i RHINE, natomiast w AWB odwoływano się do publikacji OPH 2022.

Odpowiedź 13.

Materiały zawierające brakujące informacje zostały dołączone wraz z zaktualizowanymi analizami.

Uwaga 14: 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 ust. 2 Rozporządzenia).

W analizach powołano się na niepublikowane dane, bez wskazania dokładnych danych ich dotyczących:

- a) dane wnioskodawcy dot. badań LUCERNE, TENAYA, YOSEMITE i RHINE;
- b) porównanie pośrednie NMA;
- c) dokument OPH 2022.

Odpowiedź 14.

Materiały zawierające brakujące informacje zostały dołączone wraz z zaktualizowanymi analizami.

DODATKOWE PROŚBY AOTMiT

Prośba 1: Zwracam się także z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach (w danych z badań LUCERNE, TENAYA, YOSEMITE i RHINE wykorzystanych w ramach AKL,

analiza NMA, OPH 2022), w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji, skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.

Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o przesłanie Agencji plików publikacji wymienionych w bibliografii Analiz wnioskodawcy.

Odpowiedź 1.

Materiały zawierające brakujące informacje zostały dołączone wraz z zaktualizowanymi analizami.

Prośba 2: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Ze względu na fakt, iż w styczniu bieżącego roku ocenie Agencji podlegał wniosek refundacyjny dotyczący leku BEOVU (brolocizumab) w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”, zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie brolocizumabu jako dodatkowego komparatora w populacji z DME we wszystkich analizach.

Odpowiedź 2.

Należy zwrócić uwagę, że w styczniu 2023 roku ocenie Agencji podlegał wniosek refundacyjny dotyczący produktu leczniczego Beovu® (brolocizumab) w leczeniu chorych z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”. Produkt leczniczy Beovu® (brolocizumab) otrzymał negatywną rekomendację we wskazaniu DME [RP Beovu 2023], co więcej, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ na dzień 1 maja 2023 r., brolocizumab, nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych we wskazaniu DME. W związku z powyższym brolocizumab nie stanowi komparatora dla farycymabu we wskazaniu DME.

Prośba 3: Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Odpowiedź 3.

Wyżej wymienione uwagi zostały zaimplementowane do dedykowanych analiz i modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

INFORMACJE UZUPEŁNIAJĄCE

Dodatkowo do analiz dołączono aktualne informacje o refundacji w krajach UF i EFTA.

Zgodnie z art. 24 ust. 2 pkt. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Wnioskodawca (Roche Polska Sp. z o.o.) przedstawia poniżej pełną informację dotyczącą refundacji leku Vabysmo, Farycymab, Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, fiol. 0,24 ml + 1 igła, kod GTIN: 07613326050708, we wszystkich państwach członkowskich UE lub państwach członkowskich EFTA wraz z określeniem poziomu refundacji, jej warunków i ograniczeń, w tym szczegółowe informacje dotyczące instrumentów dzielenia ryzyka.

[Redacted content]

Jednocześnie pragniemy zaznaczyć, że informacje zakreślone kolorem żółtym stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

Z poważaniem,



Tabela 1 Informacje o refundacji Vabysmo, Farcymab, Roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, fiole 0,24 ml + 1 igła, kod GTIN: 07613326050708 w krajach UE i EFTA

Roche											