



IGNORANTIA NOCET

Strensiq® (asfotaza alfa) stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby

Uzupełnienie analiz HTA

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 11.08.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Dokument przygotowany w odpowiedzi na w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT

Uwagi do analiz

I. W odpowiedzi na uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. *Przedłożone analizy HTA nie są dostosowane do zapisów programu lekowego, tj. definicja populacji docelowej odnosząca się do perinatalnej i niemowlęcej oraz dziecięcej postaci hipofosfatazji nie jest tożsama z kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Tym samym nie są spełnione również wymagania dla całości §4, § 5 i § 6. Rozporządzenia.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

[Redacted content]

Tym samym wymagania określone w §4, § 5 i § 6. Rozporządzenia są spełnione.

2. *Badanie NCT02456038 zostało wskazane jako nieopublikowane oraz na tej podstawie nie włączone do przeglądu. Wyniki badania były dostępne na dzień złożenia wniosku, w związku z czym brak jest podstaw do wyłączenia go z przeglądu.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Badanie NCT02456038 zostało opublikowane w pełnym tekście i zostało wskazane w Analizie klinicznej jako badanie wykluczone (badanie HPP JEAP-01, publikacja *Kitaoka 2017*) w związku z tym, że uczestniczyło w nim wyłącznie 13 chorych pochodzenia azjatyckiego.

Przychylając się jednak do prośby sformułowanej przez Analityków Agencji, badanie to zostało uzupełniająco włączone do Analizy klinicznej, przedstawiono jego charakterystykę oraz wyniki. Włączenie do analizy badania HPP JEAP-01 nie wpływa na zmianę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej interwencji.

II. W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy klinicznej:

Analiza nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wybrany przez wnioskodawcę komparatorem jest najlepsza opieka wspomagająca (BSC). Nie wskazano jednak, co wchodzi w skład takiego leczenia. W APD podano, iż nie jest możliwe wyodrębnienie poszczególnych, stałych schematów postępowania. Z drugiej jednak strony, w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet naliczane są koszty BSC. Wskazuje to, iż w analizach jednak przyjęto pewną pulę świadczeń składowych opieki wspomagającej. Precyzyjny opis komparatora jest kluczowy dla oceny poprawności przyjętych założeń.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Jak wskazano w szerokim opisie komparatora zamieszczonym w Analizie problemu decyzyjnego, brak jest aktualnie innej opcji leczenia przyczynowego HPP niż enzymatyczna terapia zastępcza w postaci asfotazy alfa.

W Polsce chorzy są leczeni wyłącznie objawowo, dlatego też jako komparator dla analizowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiący aktualną praktykę

kliniczną, wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które polega na zastosowaniu u chorego wielodyscyplinarnej opieki specjalistycznej.

W nawiązaniu do uwagi sformułowanej przez Analityków Agencji, kluczowe jest podkreślenie, że ze względu na dużą różnorodność prezentowanych przez chorych objawów choroby, jak również dostępność wielu możliwych do zastosowania w ramach BSC opcji terapeutycznych, nie jest możliwe wyodrębnienie poszczególnych, stałych schematów postępowania, które mogłyby opisywać zamknięty katalog opcji terapeutycznych, standardowo stosowany w przypadku chorych na HPP.

Biorąc pod uwagę, że zakres leczenia wchodzącego w skład BSC nie został dotychczas precyzyjnie ustalony, w trakcie prac nad projektem przeprowadzono badanie ankietowe, które miało na celu wskazanie jakie terapie są aktualnie stosowane u chorych z HPP w ramach najlepszej opieki wspomagającej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Leczenie to stanowi więc odzwierciedlenie praktyki klinicznej w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Powyższe obszary dotyczyły również chorych z HPP w badaniach dotyczących naturalnego przebiegu choroby (ENB-011-10, ALX-HPP-502 i ALX-HPP-502s) oraz europejskiego badania pacjentów, opisanego w publikacji *Lloyd 2015*. Bardziej szczegółowy opis leczenia powyższych objawów i komplikacji oraz częstość naliczania, wymaganych w tym celu, świadczeń zawarto w rozdziale 6.3. analizy ekonomicznej. W analizie ekonomicznej koszt leczenia BSC chorych, znajdujących się w jednym z 6 stanów zdrowia, jest kosztem przybliżonym i uśrednionym, co jest jedynym możliwym kompromisem pomiędzy potrzebą indywidualnego dostosowania terapii do każdego chorego (Analiza problemu decyzyjnego) a podejściem ilościowym, koniecznym do uzyskania wyników ilościowych w analizie ekonomicznej.

Zgodnie z prośbą Analityków Agencji, w Analizie problemu decyzyjnego wskazane zostały refundowane technologie opcjonalne, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, które zawierają się w ramach BSC stosowanego w leczeniu chorych na HPP, w zakresie zgodnym z przyjętym w analizie ekonomicznej.

III. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej

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

Wyjaśnienie:

- 1. Nie przedstawiono uzasadnienia dla pominięcia kosztów podania wnioskowanego leku. Zgodnie z ChPL Strensiq: „Pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt jedynie, jeżeli zostaną właściwie przeszkoleni w zakresie procedury podawania.” W analizach wnioskodawcy założono, że podaniem leku Strensiq będą mogli zająć się opiekunowie. Uznano zatem koszt podania jako nieróżniący porównywane technologie. Niemniej jednak w początkowym okresie terapii Strensiq będzie podawany przez kadrę medyczną, co wiązać się będzie z ponoszeniem dodatkowych kosztów przez płatnika publicznego. Nie jest także jasne, dlaczego przyjęto, iż we wszystkich przypadkach opiekunowie przejmą podawanie leku. Ponadto, zdaniem Agencji w analizie należałoby także uwzględnić koszt przeszkolenia pacjentów i/lub ich opiekunów. Zasadne byłoby również przetestowanie powyższych aspektów w ramach analizy wrażliwości.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Na podstawie powyższych uwag uznano kategorię kosztową *Koszty przypisania i podania leków* jako różniącą między ramionami leczenia, w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na system ochrony zdrowia. W analizie podstawowej przyjęto zatem, że po odpowiednim przeszkoleniu, infuzja może być wykonana przez chorego lub opiekuna chorego w warunkach domowych, natomiast przeszkolenie chorego lub opiekuna chorego może zostać rozliczone jednorazowo w ramach dodatkowej wizyty u lekarza prowadzącego (W12 Świadczenie specjalistycznego 2-go typu), której koszt oceniono na 75,00 PLN.

Ponadto, do analizy dodano dodatkowy wariant analizy wrażliwości, zgodnie z którym lek Strensiq® będzie podawany w pierwszych 3 miesiącach życia chorego wyłącznie w warunkach szpitalnych. Szczegóły dotyczące kosztów przypisania i podania leków przedstawiono w rozdziale 6.2. analizy ekonomicznej. Należy jednakże podkreślić, iż wpływ powyższych zmian na wynik dotyczący opłacalność [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] we wszystkich testowanych wariantach.

2. *Brak jest uzasadnienia dla pominięcia kosztu badania RTG kośćca w ramach monitorowania leczenia. Badanie to jest wymagane w ramach zapisów uzgodnionego programu lekowego;*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W związku ze zmianami w zapisach wnioskowanego Programu lekowego badanie RTG kośćca, jak również inne badania przy kwalifikacji i badania w ramach monitorowania, zostały zmodyfikowane i uwzględnione w niniejszej analizie zgodnie z uzgodnionym Programem lekowym.

Koszty badań RTG kośćca, których dotyczy uwaga, są naliczane w modelu analizy ekonomicznej co 6 miesięcy u wszystkich chorych leczonych asfotazą alfa.

3. *Nie zidentyfikowano uzasadnienia, dlaczego obligatoryjna w ramach monitorowania leczenia konsultacja ortopedyczna nie została uwzględniona w tej kategorii kosztów w modelu. Z opisu modelu wynika, iż koszt konsultacji ortopedycznej naliczany jest w ramach opieki wspomagającej w przypadku złamań kończyny. Zdaniem Agencji konsultacja ortopedyczna w ramach monitorowania leczenia jest inną kategorią i powinna być uwzględniana odrębnie, z częstotliwością odpowiadającą zapisom programu lekowego;*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Koszty konsultacji ortopedycznych naliczane są w modelu wszystkim analizowanym pacjentom, leczonym zarówno w ramieniu komparatora jak i ramieniu asfotazy alfa, na podstawie częstości występowania komplikacji zaobserwowanych przez ekspertów klinicznych w publikacji *Lloyd 2017*. W związku z tym w celu uniknięcia duplikowania kosztów

nie naliczano dodatkowych konsultacji ortopedycznych, pod warunkiem, że pacjentowi przyjmującemu asfotazę alfa przypisano częstość konsultacji zgodną z zapisami programu lekowego, lub większą. W przypadku chorych leczonych asfotazą alfa, u których konsultacja ortopedyczna naliczana była rzadziej niż raz na 6 miesięcy (stan z/bez inwazyjnej wentylacji lub SL I - w każdym wieku; stan SL II – w wieku <18 lat), założono dodatkowe koszty konsultacji ortopedycznych w ramach monitorowania leczenia w Programie lekowym tak, aby dopełnić do wymaganej częstości (raz na 6 miesięcy). Jednakże wpływ powyższych zmian na wynik dotyczący opłacalności [REDACTED] we wszystkich testowanych wariantach.

- 4. W populacji >5 roku życia przeżycie całkowite modelowano jak w populacji generalnej, przy jednoczesnym założeniu, że jest ono takie samo dla ramienia AA i BSC. Podejście to argumentowano brakiem wyników dotyczących OS w tej populacji w analizowanych badaniach klinicznych. Jednakże nie jest jasne, dlaczego ryzyko zgonu przyjęto na podstawie danych dla populacji ogólnej. W analizie nie zidentyfikowano źródeł popierających taką tezę. W związku z niepewnością, alternatywne założenia w tych aspektach warto również uwzględnić w analizie wrażliwości.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wyniki badania ENB-006-09 / ENB-008-10, opisane w publikacji *Whyte 2016c*, wskazują, że w populacji chorych na HPP w wieku 6-12 lat w czasie do 5 lat nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu czy też utraty chorego z badania. Zatem w przypadku kohorty pacjentów stosujących asfotazę alfa i wchodzących do modelu w wieku 5 lat, nie dochodziłoby do zgonów z powodu HPP, ponieważ w badaniach wszystkie zgony związane z HPP miały miejsce przed osiągnięciem przez chorych tego wieku.

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* na podstawie danych literaturowych, przedwczesne zgony charakterystyczne są jedynie w przypadku HPP w postaci noworodkowej (okres życia płodowego do <4 tyg.) oraz postaci niemowlęcej (4 tyg. - <6 mies.).

Ponadto, zgodnie z danymi GUS, w Polsce w latach 2017 – 2021 nie wystąpił żaden przypadek zgonu spowodowanego zaburzeniami przemian fosforu (kategoria ICD-10: E83.3, w tym hipofosfatazja) [Tablice przyczyn zgonów 2017 – 2021].

Pomimo tego, iż jest możliwe, że dolegliwości związane z HPP mogą wpływać na ryzyko zgonu wśród chorych z HPP w wieku powyżej 5 lat, w obliczu braku danych dotyczących zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych konserwatywnie przyjęto brak wpływu hipofosfatazji na śmiertelność chorych w wieku powyżej 5 lat. Powyższe wyjaśnienia zamieszczono w rozdziale 5.2.1. analizy ekonomicznej.

IV. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet:

Analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Brak jest uzasadnienia dla zakładanego stopnia przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię w wariantcie alternatywnym.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe tzn. czas niezbędny na przeprowadzenie procedur konkursowych mających na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować proponowany program lekowy, oraz niewielką liczbę ośrodków specjalizujących się w opiece nad pacjentami z chorobami metabolicznymi, w tym hipofosfatazją, która jest chorobą ultraradką, w analizie wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający 50% udziałów wnioskowanej technologii w rynku w pierwszym roku refundacji. Przyjęte założenie odzwierciedla sytuację, w której program lekowy realizowany będzie w pierwszym roku refundacji w niewielkiej liczbie ośrodków, a co za tym idzie potencjalnie mogą wystąpić trudności związane z dotarciem pacjentów do ośrodków realizujących program lekowy ze względu na znaczne odległości od miejsca zamieszkania. Potwierdzeniem takiego założenia jest analiza sytuacji dotyczącej włączania pacjentów w innych programach lekowych realizowanych w chorobach rzadkich w kolejnych latach ich funkcjonowania, z której wynika, że pacjenci włączani są do programów stopniowo, a 100% wysycenie nie następuje w pierwszych latach refundacji.

Powyższe wyjaśnienia zamieszczono w rozdziale 2.5.4.1. analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

V. W odpowiedzi na pozostałe kwestie wskazane przez Analityków Agencji

Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Część założeń oparto o wyniki badania ankietowego. Nie przedstawiono jednak danych osobowych ekspertów, biorących udział w ankiecie.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Nazwiska ankietowanych ekspertów zostały wskazane w analizach.

W celu utrzymania tajności opinii ekspertom zostały losowo przypisane numery od 1 do 3, a następnie wyniki badania ankietowego przypisano do ekspertów 1 – 3 (Analiza wpływu na system opieki zdrowia).

Zwracam się z dodatkową prośbą o wyjaśnienie możliwości leczenia dorosłych pacjentów z postacią dziecięcą HPP w przedłożonym programie lekowym. Kryteria kwalifikacji powołują się wyłącznie na wiek, w którym wystąpiły objawy choroby. Nie wspomina się natomiast o wieku pacjenta w chwili włączania do programu.

W związku z tym proszę o wskazanie, czy osoby dorosłe z postacią dziecięcą HPP będą mogły być kwalifikowane do leczenia produktem Strensiq w ramach programu lekowego (uwaga dotyczy osób, u których leczenie nie zostało rozpoczęte przed ukończeniem 18 lat).

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

[REDACTED]

Przedłożone wraz z wnioskiem analizy HTA odnoszą się do populacji dzieci, u których HPP ujawniła się w wieku dziecięcym, i którzy do programu zostaną zakwalifikowani przed ukończeniem 18 r.ż. Warto podkreślić, że Program lekowy zakłada możliwość kontynuowania

leczenia AA chorych, którzy ukończyli 18 r.ż. (ukończenie 18 r.ż. nie stanowi kryterium wykluczenia chorego z programu).
