

Warszawa, dnia 28 lipca 2023 r.

Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: znak pisma: OT.423.1.24.2023.2.KDe

Szanowny Panie Prezesie,

Działając w imieniu AbbVie Sp. z o.o., w odpowiedzi na pismo z dnia 10 lipca 2023 r. znak: OT.423.1.24.2023.2.KDe, informujące o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego: Rinvoq (upadacytynib), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., GTIN: 08054083020334; w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z spondyloartropatią(SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”, względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., proszę o przyjęcie poniższych informacji.

- 1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy problemu decyzyjnego całkowicie pominięto populację pacjentów z obwodową postacią SpA, natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego do leczenia upadacytynibem będą mogli być włączani pacjenci z „ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS”.*

W raporcie PTR 20221 wskazano, iż „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców”. Ponadto odniesiono się do zapisu w aktualnie

obowiązującym programie lekowym B.82 „Leczenie pacjentów z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD- 10: M46.8)”, dotyczącego „podstawowego kryterium kwalifikacji pacjentów do leczenia, czyli rozpoznania spondyloartropatii zgodnie z obowiązującymi kryteriami ASAS/EULAR – każdy pacjent spełniający kryteria klasyfikacyjne ASAS/EULAR dla osiowej lub obwodowej postaci nrSpA może być zakwalifikowany obecnie do leczenia, jeśli spełnia jednocześnie pozostałe kryteria programu dotyczące aktywności choroby i nieskuteczności dotychczasowego standardowego leczenia”.

Tym samym zasadne wydaje się uwzględnienie postaci obwodowej w ramach analiz zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, który obejmuje postaci osiową i obwodową. W związku z pominięciem w analizach wnioskodawcy części wnioskowanej populacji (tj. pacjentów z obwodową nrSpA) należy uznać za niespełnienie całości § 4, 5 i 6 Rozporządzenia).

- 2. Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie jest zgodny populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy obejmowały dorosłych chorych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Natomiast we wnioskowanym programie lekowym nie ma odniesienia, iż obiektywne objawy stanu zapalnego mogą być potwierdzone za pomocą oznaczenia stężenia CRP.*

Odpowiedzi:

W dokumentach klinicznych wskazano, że charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego, zatem kryteria włączenia obejmowały obie postaci choroby – osiową i obwodową. Opis choroby w Analizie problemu decyzyjnego przedstawia populację docelową szeroko, tj. odwołano się ogółem do spondyloartropatii. Nie pomijano postaci obwodowej choroby. Wyodrębnione opcje terapeutyczne stanowiące komparatory obejmują leki, które mogą być stosowane zarówno w postaci osiowej, jak i obwodowej. Tym samym również wybór komparatorów należy uznać za prawidłowy.

W związku z powyższym w Analizie klinicznej pomimo doprecyzowania populacji zapisami Programu lekowego, przegląd systematyczny został przygotowany prawidłowo – bez pominięcia postaci obwodowej. Wykorzystano bowiem wyłącznie zapytania dotyczące interwencji (upadacytynib) oraz metodyki – nie

uwzględniono w strategii wyszukiwania słów kluczowych odpowiadających populacji, co umożliwiło zidentyfikowanie doniesień naukowych bez ograniczenia do poszczególnych postaci choroby. Charakterystyka populacji docelowej analizie jest również zgodna z charakterystyką populacji spełniającą kryteria kwalifikacji do Programu lekowego. Zatem nie pominięto żadnych badań, które spełniają kryterium populacji z postacią obwodową.

Jedynе odnalezionе badanie kliniczne dla upadacytynibu we wskazanej powyżеj populacji dotyczyło spondyloartropatii osiowej. Jednak, jak wskazali analitycy Agencji za Raportem PTR 2021, kryterium postaci obwodowej nie jest już istotne, zatem wnioskowanie na podstawie zebranych dowodów jest wystarczające. Również dla innych leków, takich jak np. obecnie finansowany w Programie lekowym B.82 iksekizumab, również nie istnieją dowody kliniczne oddzielnie dla postaci obwodowej.

Warto podkreślić, że dane literaturowe wskazują, iż do spondyloartropatii w przeważnie obwodowej postaci należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Upadacytynib u chorych z aktywną postacią ŁZS objęty jest finansowaniem od ponad roku (refundacja w leczeniu ŁZS w ramach Programu lekowego B.35 od 1 lipca 2022 roku). Wyniki badań randomizowanych wskazują, że stosowanie UPA jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących skuteczności ŁZS w porównaniu z PLC, a profil bezpieczeństwa UPA w leczeniu ŁZS jest spójny z profilem bezpieczeństwa w innych wskazaniach.

Celem zachowania spójności poszczególnych części raportu analiza ekonomiczna została przeprowadzona przy uwzględnieniu dostępnych wyników badań, które uwzględniono w ramach *Analizy klinicznej*. Należy jednak podkreślić, że manifestacja objawów jednej z postaci choroby nie wyklucza bezobjawowego zapalenia pozostałych stawów. Z tego powodu wyniki badań przeprowadzonych w poszczególnych podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę. Wskazuje na to ekspert kliniczny dr n. med. Marcin Stajszczyk, kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu oraz przewodniczący Komisji ds. Programów Lekowych i Polityki Zdrowotnej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego: *„Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniętych czy palców. Dysponując lekami skutecznymi wobec różnych objawów SpA*

możemy efektywnie hamować aktywność choroby przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości życia pacjentów”¹.

Odnosnie uwagi, że *Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych*, należy zaznaczyć, że brak jest wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii nr-SpA w populacji polskiej, w związku z tym w Analizie problemu decyzyjnego przedstawione zostały dostępne dane dla populacji ogółem. Ponadto również w dokumencie *Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych* wskazuje się, że „dla Polski brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących spondyloartropatii bez zmian radiograficznych”².

3. *Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W przeglądzie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z komparatorami. W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki porównania pośredniego (NMA), natomiast w analizie bezpieczeństwa zestawiono jedynie profile bezpieczeństwa upadacytynibu i komparatorów zaczerpnięte z poszczególnych ChPL.*

Wnioskodawca wskazał, iż „W ramach NMA nie była wykonywana analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt, iż metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować błędnymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). W związku z tym przygotowano zestawienie profili bezpieczeństwa UPA i komparatorów na podstawie ChPL (...).” Należy jednak zwrócić uwagę, iż „różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC” nie uniemożliwiły przeprowadzenia analizy skuteczności. Ponadto, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia metaanalizy dotyczącej porównania bezpieczeństwa upadacytynibu i komparatorów, zasadnym wydaje się zestawienie wyników bezpieczeństwa z poszczególnych badań RCT włączonych do NMA.

¹ <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Nowe-opcje-terapeutyczne-dla-pacjentow-z-osiowa-i-obwodowa-spondyloartropatia.221283,1011.html>

² <http://hcsnavigator.pl/wycena-swadczen-w-programach-lekowych.pdf>

Odpowiedź: W ramach przedłożonej z wnioskiem Analizy klinicznej, ze względu na brak możliwości przedstawienia wyników porównania pośredniego w postaci NMA dla bezpieczeństwa UPA względem komparatorów zdecydowano o zaprezentowaniu takiego zestawienia na podstawie ChPL poszczególnych leków. Zestawienie to wydaje się być znacznie bardziej wiarygodne, niż przedstawione na podstawie badań RCT włączonych do NMA. Warto podkreślić, że dane przedstawione w ChPL-ach pochodzą również z badań RCT. Tym samym, wnioski dotyczące analizy porównawczej bezpieczeństwa UPA względem komparatorów sformułowane na podstawie zestawienia danych z ChPL nie będą odbiegały od tych pochodzących z zestawienia wyników badań RCT.

Na dzień złożenia wniosku dane dotyczące bezpieczeństwa dla UPA dostępne były jedynie dla 14 tyg. Aktualnie dostępne są dane do badania *SELECT-AXIS 2* pochodzące z abstraktu *Van den Bosch 2023*, w którym znajdują się dane długookresowe (52 tyg.) umożliwiające wykonanie zestawienia wyników. W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji w Analizie klinicznej zaimplementowano dostępne wyniki i przedstawiono wyniki odpowiednich porównań.

- Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Dla porównania upadacytynibu z CER, ETA, IKS i SEK przedstawiono wyniki jedynie dla części punktów końcowych określonych w ramach schematu PICOS.*

Odpowiedź: W metaanalizie sieciowej analizowano wyniki dla 7 punktów końcowych (odpowiedź BASDAI50; odpowiedź ASAS40; odpowiedź ASAS20; częściowa remisja ASAS (ASASPR); średnia zmiana wyniku BASDAI; średnia zmiana wyniku BASFI; zmiana nasilenia bólu pleców w ocenie chorego.

Należy również podkreślić, że dla porównania upadacytynibu z CER, ETA, IKS i SEK przedstawiono wyniki dla wszystkich dostępnych punktów końcowych określonych w ramach schematu PICOS (schemat PICOS dla porównania pośredniego znajduje się w *Analizie klinicznej* na stronie 44). Dla części punktów końcowych nie było możliwe wykonanie porównania UPA z każdym komparatorem, co wynikało z faktu, iż nie dla każdego komparatora wyniki dostępne były dla każdego analizowanego punktu końcowego.

Ponadto zdecydowano o przygotowaniu dodatkowo porównania pośredniego metodą Buchera w celu walidacji danych z NMA dla najważniejszych punktów końcowych: odpowiedź BASDAI50 i odpowiedź ASAS40. BASDAI50 jest punktem końcowym wskazanym w Programie lekowym B.82, służącym ocenie

adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Z kolei ASAS40 jest pierwszorzędowym punktem końcowym w większości analizowanych badań.

5. *Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia). Nie przedstawiono wyjaśnienia, w jaki sposób oszacowano przyjęte wartości dotyczące skuteczności poszczególnych substancji.*

Odpowiedź: Sposób oszacowania wartości dotyczących skuteczności opisano w rozdziale 5.1. analizy ekonomicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie dla wnioskowanej interwencji i komparatorów w ramach modelu nie różnią się od siebie. W konsekwencji w oszacowaniach parametrów skuteczności w modelu uwzględniono wyniki badań dla wnioskowanej interwencji (UPA) oraz jednego z komparatorów (IKS), natomiast wartości skrajne testowano w analizie wrażliwości. W odpowiedzi na uwagę w zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej rozszerzono opis [REDACTED] oszacowania odsetka chorych z wynikiem BASDAI 50 oraz BASDAI<3 po 6 miesiącach terapii.

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

- a) *W ramach analizy nie przedstawiono założeń modelu Markowa (brak informacji o uwzględnionych stanach, strukturze oraz przejściu do innego stanu zdrowia).*

Odpowiedź: Założenia i przejścia w modelu opisano w rozdziale 5.1. analizy ekonomicznej. W odpowiedzi na uwagę w zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej opis rozszerzono o schemat przejść pomiędzy stanami w modelu.

- b) *Wnioskodawca w ramach oszacowania ryzyka zgonu (HR) chorych na nr-axSpA względem populacji generalnej przyjął uśrednioną wartość wyników dla populacji kobiet i mężczyzn oraz dla wartości minimalnej i maksymalnej 95% przedziału ufności z badania Exarchou 2015. Dodatkowo, uwzględnione wartości ryzyka zgonu dotyczyły pacjentów 50-cio letnich, natomiast do modelu ekonomicznego wnioskodawcy włączani są młodszy pacjenci (a analizie podstawowej średni wiek wejścia do modelu to 41,2 lata). Ponadto, 95% przedział ufności nie został obliczony dla wykorzystanej uśrednionej wartości.*

Odpowiedź: Fakt, iż średni wiek chorych w badaniu *Exarchou 2015* wynosił prawie 50 lat a średni wiek wejścia do modelu 41,2 lata, nie powoduje, że wartości HR z badania *Exarchou 2015* nie mogą być wykorzystane w oszacowaniu umieralności modelowanych chorych. Należy bowiem pamiętać, że HR opisuje stosunek skali umieralności chorych na nr-axSpA względem populacji generalnej. Natomiast uwzględnione w modelu wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej, na które nałożono wartości HR z badania *Exarchou 2015*, zostały oszacowane przy uwzględnieniu przyjętego wieku i płci modelowanych chorych. Wartości HR z badania *Exarchou 2015* nie wpływają zatem na bazową śmiertelność typową dla wieku modelowanych chorych.

W analizie podstawowej do oszacowania uwzględnionej w modelu wartości HR wykorzystano średnie wartości *hazard ratio* z badania *Exarchou 2015* dla populacji mężczyzn i kobiet, natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano wartości graniczne *hazard ratio* z 95% przedziałów ufności także dla populacji mężczyzn i kobiet. W związku z powyższym uwaga, iż „95% przedział ufności nie został obliczony dla wykorzystanej uśrednionej wartości”, jest trudna do zinterpretowania, gdyż wartości 95% przedziału ufności zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

c) Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia przyjętego założenia, iż wartość QALY w wynikach analizy CMA wynosi [REDACTED]

Odpowiedź: Wartość QALY w ramieniu wnioskowanej interwencji oraz komparatorów na poziomie [REDACTED] stanowi wynik działania modelu – jest to suma generowanych w poszczególnych cyklach modelu iloczynów:

$$\sum\left(\frac{1}{4} \times O \times U \times D\right),$$

gdzie:

- $\frac{1}{4}$ – długość cyklu (w latach);
- O – odsetek początkowej liczby chorych w modelu w danym cyklu;
- U – użyteczność (z badania *Sieper 2016* na poziomie 0,834)
- D – dyskonto wyniku zdrowotnego obliczone dla danego cyklu przy założeniu rocznej stopy dyskontowej na poziomie 3,5%.

d) W AE odniesiono się do skuteczności tylko wnioskowanej technologii i jednego z komparatorów, tj. *iksekizumabu*. Nie wyjaśniono powodów pominięcia skuteczności pozostałych komparatorów (*CER, ETA i SEK*).

Odpowiedź: W modelu analizy ekonomicznej przyjęto, że prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie dla wnioskowanej interwencji i komparatorów nie różnią się od siebie. W związku z tym wybór badania, na podstawie którego przyjęto uwzględnione w modelu parametry skuteczności [REDACTED]

[REDACTED] W odpowiedzi na uwagę w zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej testowano jednak dodatkowe warianty analizy scenariuszy, w których parametry skuteczności oszacowano na podstawie wyników badań dla CER, ETA i SEK.

- e) *Nie odniesiono się do możliwości jednoczesnego stosowania przez pacjentów leczonych w ramach programu lekowego najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), np. NLPZ, miejscowych GKS. Ich uwzględnienie może pływać na koszty leczenia ponoszone z perspektywy pacjenta. Tym samym zasadnym byłoby uwzględnienie w ramach AE perspektywy wspólnej, która nie jest tożsama z perspektywą NFZ. W związku z tym za niespełniony należy także uznać § 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia.*

Odpowiedź: W sytuacji, w której w modelu przyjęto równe prawdopodobieństwa skuteczności porównywanych technologii, prawdopodobieństwa zastosowania BSC oraz koszty leczenia wspomagającego w ramieniu wnioskowanej interwencji oraz komparatorów także nie różnią się od siebie w całym horyzoncie czasowym analizy. W związku z tym koszt BSC jest nieróżniący, a zatem jego uwzględnienie w modelu jest bezzasadne z punktu widzenia wyników inkrementalnych analizy.

- f) [REDACTED]

Odpowiedź: [REDACTED]

- g) Nie przedstawiono uzasadnienia przyjętego założenia o takiej samej skuteczności po 6 mies. (po 2 cyklach), jak po 1 cyklu. Założenia tego nie testowano też w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź: Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami Programu lekowego B.82 po 6 miesiącach terapii obowiązują inne parametry skuteczności niż po 3 miesiącach i fakt ten został uwzględniony w modelu. W związku z tym po 6 miesiącach znacząco niższy odsetek chorych spełnia kryteria kontynuacji terapii w programie niż po 3 miesiącach leczenia. W oszacowaniach parametrów skuteczności (w tym przypadku parametru BASDAI) wykorzystano natomiast fakt, iż w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie danego wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie. Wbrew uwadze uzasadnienie tego faktu przedstawiono w analizie ekonomicznej przy wykorzystaniu cytatu z opracowania NICE dla sekukinumabu (*"The differences in BASDAI from baseline were assumed to remain constant over the longer-term horizon, for as long as patients continued on their initial treatment"*).

Wykorzystanie wspomnianej wyżej własności było spowodowane brakiem odpowiednich danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności poszczególnych terapii po 6 miesiącach leczenia, w związku z czym wykorzystano wyniki po 3 miesiącach (nawet jeżeli były dostępne dane po 6 miesiącach, to dotyczyły one chorych kontynuujących terapię bez względu na wynik po 3 miesiącach albo chorych wypadających z terapii po 3 miesiącach ale wg innych kryteriów niż obowiązujące w Programie lekowym B.82). Przyjęto, że prawdopodobieństwo uzyskania wyniku BASDAI <3 (tj. kryterium odpowiedzi w Programie lekowym B.82 po 6 miesiącach leczenia) będzie kształtować się na poziomie prawdopodobieństwa uzyskania tegoż parametru po 3 miesiącach w badaniach klinicznych w populacji spełniającej jednocześnie kryterium BASDAI ≥ 50% (tj. kryterium odpowiedzi w Programie lekowym B.82 po 3 miesiącach leczenia). Jednakże alternatywne wartości parametrów skuteczności testowano w analizie scenariuszy.

7. *AE nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).* [REDACTED]

Odpowiedź: W ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę walidacji wewnętrznej, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.1. analizy ekonomicznej, [REDACTED], ponieważ zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1. w modelu uwzględniono dwie linie leczenia oraz przyjęto, że po niepowodzeniu terapii UPA (lub inhibitorem IL-17) chorzy przechodzą na kolejną linię leczenia z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa (przyjęto przy tym równe prawdopodobieństwa przejścia na CER oraz ETA). [REDACTED]

8. *AE nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia). W AE wykorzystano dane dotyczące użyteczność chorych na nr-axSpA, zaczerpnięte z publikacji Sieper 2016, jednakże nie wskazano sposobu, w jaki odnaleziono tę publikację. Ponadto, ze względu na fakt, iż w AE wykorzystano dane dotyczące użyteczności, powinien zostać przeprowadzony przegląd systematyczny wartości użyteczności.*

Odpowiedź: Użyteczności z badania Sieper 2016 zostały uwzględnione do oszacowania wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz porównywanych technologii opcjonalnych w analizie CMA, aby spełnić minimalne wymagania opisane w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia*. W związku z tym, że w ramach modelu wyniki zdrowotne są czynnikiem nieróżniącym porównywane technologie, przyjęta wartość użyteczności nie ma wpływu także na wyniki analizy cen zgodnych z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, a zatem i wybór źródła danych dla użyteczności jest w tym przypadku kwestią drugorzędą. Z tego też względu przeprowadzono niesystematyczny przegląd badań, w wyniku którego odnaleziono publikację Sieper 2016, należy jednak podkreślić, że zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* konieczność przeprowadzenia systematycznego przeglądu literatury w zakresie jakości życia występuje w przypadku przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów, a nie minimalizacji kosztów.

9. *Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzona w dwóch wariantach (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). Nie przedstawiono oszacowań z perspektywy wspólnej. Wnioskodawca założył, że perspektywy są tożsame.*

Odpowiedź: Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie wspólnej. Fakt, iż przyjęte w analizie kategorie kosztowe w całości są finansowane przez płatnika publicznego, powoduje, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną, co wyraźnie podkreślono w streszczeniu, rozdziale 3. oraz rozdziale 8. analizy ekonomicznej. Co więcej tytuły tabel z wynikami analizy podstawowej (rozdział 8.) oraz analizy wrażliwości (rozdział 9.) nie pozostawiają wątpliwości, iż dotyczą zarówno perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

10. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (AWB) nie zawiera oszacowania 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 chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Odpowiedź: W chwili składania raportu HTA wnioskowana technologia nie posiadała jeszcze rejestracji w populacji chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. W zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zakresem wskazań rejestracyjnych aktualnych na moment składania uzupełnień. Oszacowanie to zawierać będzie najbardziej aktualne dane dla wszystkich zarejestrowanych wskazań.

11. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). W AWB przedstawiono jedynie uzasadnienie braku oszacowań.

Odpowiedź: W chwili składania raportu HTA nie były dostępne dane pozwalające oszacować populację, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. W zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet przedstawiono oszacowanie liczebności tej populacji.

12. 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 jej refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Nie przedstawiono dokładnego sposobu oszacowania liczebności ww. populacji.

Odpowiedź: Sposób oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, opisano dokładnie w rozdziale 2.5.4. analizy wpływu na budżet. Należy podkreślić, że w dokumencie

tekstowym wymieniono założenia, na podstawie których wykonano oszacowania w arkuszu kalkulacyjnym, który to z kolei jest integralną częścią raportu i służy prześledzeniu obliczeń wykonanych w ramach analiz. W odpowiedzi na uwagę w zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy opis oszacowania wspomnianej populacji.

13. AWB nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W oszacowaniach wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości stosowania dodatkowo BSC przez pacjentów leczonych w ramach programu lekowego.

Odpowiedź: Należy zauważyć, że w oszacowaniach aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego uwzględniono jedynie kategorie kosztów różniących, by zachować ich porównywalność z wynikami analizy generowanymi w przyjętym horyzoncie czasowym. W związku z tym, że koszty BSC stanowią kategorię kosztów nieróżniących (uzasadnienie przedstawiono w odpowiedzi na uwagę 6e), nie uwzględniono ich we wspomnianych oszacowaniach, podobnie jak nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu czy monitorowania leczenia.

14. AWB nie zawiera zestawienia tabelarycznego wszystkich wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia). W wielu miejscach AWB są odesłania do modelu elektronicznego, natomiast brakuje tabelarycznego zestawienia wszystkich założeń.

Odpowiedź: W § 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia mowa jest o zestawieniu tabelarycznym wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i takie zestawienie tabelaryczne zostało przedstawione w rozdziale 2.7 analizy wpływu na budżet. W § 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia jest z kolei mowa o wyszczególnieniu założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, natomiast nie wspomniano o zestawieniu tabelarycznym założeń. Wszelkie założenia dotyczące oszacowań populacji czy przyjętych kategorii kosztowych opisano w rozdziałach 2.5. oraz 2.6. analizy wpływu na budżet.

15. AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań liczebności populacji (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Poza powyżej wskazanymi niezgodnościami, [REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto, nie wskazano uzasadnienia dla założenia, że wnioskowana technologia będzie przejmowała wyłącznie udziały IKS i SEK. Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego pacjenci

leczeni jednym lekiem mogą w ramach programu zmienić terapię na inny lek. Założenia o przejmowaniu przez UPA wyłącznie udziałów SEK i IKS nie testowano w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości.

Odpowiedź: [REDACTED]

Jeśli chodzi o przejmowanie udziałów wyłącznie od IKS i SEK, uzasadnienie tego założenia przedstawiono w rozdziale 2.5.4. – upadacytnib będzie rywalizować o udziały z lekami nowej generacji (w obecnej chwili są to leki z grupy inhibitorów IL-17, czyli sekukinumab i iksekizumab), do którego grona zalicza się też wnioskowana technologia. Inhibitory TNF-alfa (certolizumab pegol i etanercept) są lekami dużo starszej generacji i zarejestrowanymi (oraz refundowanymi) w tym wskazaniu wiele lat wcześniej niż inhibitory IL-17 czy UPA. W związku z tym należy zakładać, że podstawowy wybór w przypadku podejmowania decyzji o terapii chorego dotyczy wyboru generacji leku, a dopiero w ramach danej generacji konkretnej grupy (inhibitor IL-17 vs inhibitor JAK w przypadku leków nowej generacji), a następnie substancji czynnej w ramach danej grupy. Ponadto założenia dotyczące zarówno sumarycznych udziałów leków nowej generacji w programie lekowym, jak i udziałów samego UPA testowano w ramach analizy wrażliwości.

16. AWB nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). [REDACTED]

Ponadto są zdublowane tabele z wartościami dla scenariusza istniejącego, jednakże zawierające różne poszczególne wartości. Przy braku precyzyjnego opisu działania modelu oraz sposobu oszacowania liczebności populacji w ramach AWB, weryfikacja przyjętych założeń i poprawności poczynionych oszacowań jest utrudniona.

Odpowiedź: Udziały 25% to udziały UPA w populacji chorych rozpoczynających leczenie w Programie lekowym B.82 w scenariuszu nowym (rozpoczynających leczenie na dowolnej linii w programie).

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskodawcy trudno natomiast odnieść się do uwagi dotyczącej zdublowania tabel z wartościami dla scenariusza istniejącego zawierającymi różne poszczególne wartości. W oszacowaniach uwzględniono 3 warianty wielkości populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy (minimalny, prawdopodobny i maksymalny), co wiąże się z uzyskaniem różnych liczebności chorych leczonych poszczególnymi terapiami – stąd też różne wartości dla poszczególnych tabel w scenariuszu istniejącym. Jednakże tak jak zaznaczono w odpowiedzi na uwagę 12, w zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy opis oszacowania populacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla każdego wariantu w pierwszej kolejności szacowano prognozę kształtowania się populacji leczonej w programie lekowym od lipca 2022 r., tj. od momentu wejścia do refundacji iksekizumabu i sekukinumabu. Następnie dla przyjętej daty początku horyzontu czasowego analizy wybierano liczebności populacji leczonej z wykorzystaniem poszczególnych terapii i celem zachowania czytelności obliczeń obliczenia kontynuowano już w kolejnych tabelach wyłącznie dla ustalonego zakresu czasowego horyzontu czasowego.

17. Nie przeprowadzono analizy racjonalizacyjnej (§ 7 Rozporządzenia). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odpowiedź: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

18. *Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia). W analizach brak jest części danych bibliograficznych dla przytoczonych w tekście publikacji lub podane dane zostały zaczerpnięte z innej publikacji niż wskazano.*

Odpowiedź: W uwadze nie sprecyzowano, które dane bibliograficzne nie zostały przedstawione w analizach. W opinii Wnioskodawcy przedłożone analizy zawierają opisy bibliograficzne dla przytoczonych w tekście publikacji a wykorzystane dane zostały zaczerpnięte ze wskazanych publikacji.

19. *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).*

Odpowiedź:

Pozostałe prośby:

Zwracam się także z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach 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.

Odpowiedź:

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

Odpowiedź: Pliki publikacji wymienionych w bibliografii analiz wnioskodawcy przesłano wraz z uzupełnieniami.

Zwracam się także z uprzejmą prośbą o uwzględnienie publikacji Kiltz 2023 (Kiltz U., et al.: *Effect of Upadacitinib on Quality of Life and Work Productivity in Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From Randomized Phase 3 Trial SELECT-AXIS 2*. *Rheumatol Ther* 2023 Aug; 10(4): 887–899. doi: 10.1007/s40744-023-00550-4.

Odpowiedź: Wymieniona publikacja została opublikowana po złożeniu raportu, zatem nie mogła być uwzględniona w analizach. Ponadto w omawianej publikacji jakość życia nie była oceniana wg preferowanego przez AOTMiT kwestionariusza EQ-5D, a wartości użyteczności nie odzwierciedlały stanu modelowanych chorych – w modelu analizowana jest jedynie ścieżka leczenia chorych odpowiadających na leczenie (stąd w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy uwzględniono wartość dla chorych odpowiadających na leczenie z badania Sieper 2016), a w publikacji Kiltz 2023 analizowana jest użyteczność w całej badanej grupie chorych poddanej terapii UPA lub placebo (bez względu na skuteczność terapii).

Należy także pamiętać, że uwzględnienie w modelu innej wartości użyteczności i tak nie wpłynie na ostateczne wyniki analizy minimalizacji kosztów czy oszacowania cen zgodnych z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*. Wyniki QALY dla porównywanych terapii będą nieróżniące bez względu na przyjętą wartość użyteczności, a zostały one przedstawione w analizie ekonomicznej w celu spełnienia minimalnych wymagań określonych w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia*. Jednakże uwzględnienie wartości z publikacji Kiltz 2023 i tak nie byłoby uzasadnione z punktu widzenia niespójności z założeniami modelu.

Przychylając się do prośby Analityków Agencji, Analiza kliniczna została uzupełniona o wyniki dotyczące jakości życia przedstawione w publikacji Kiltz 2023.

Z poważaniem

Roman Markowski -
pełnomocnik AbbVie