

Warszawa, dnia 2 października 2023 r.

Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencja Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji

Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.36.2023.3.KDe

Szanowny Panie Prezesie

w odpowiedzi na pismo znak: OT.423.1.36.2023.3.KDe w sprawie niezgodności analiz dla leku Rinvoq względem względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia 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) uprzejmie proszę o przyjęcie stanowiska Wnioskodawcy.

1. *W ramach analizy klinicznej (AKL) wskazano, iż przeszukanie abstraktów konferencyjnych* [REDACTED]

Ponadto, w AKL nie wskazano daty przeprowadzenia wyszukiwania informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, w związku z czym analitycy Agencji nie mogli zweryfikować ich aktualności. Dodatkowo proszę o wyjaśnienie rozbieżności dotyczących dat przeprowadzonych ostatnich wyszukiwań na potrzeby aktualizacji NMA: na stronie 22 AKL wskazano:

Odpowiedź:

Opis dotyczący przeszukiwania wskazanych w Piśmie zasobów został doprecyzowany i w odpowiednich miejscach uzupełniony.

NMA wykorzystana w przedłożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym dokumentacji pochodzi od Wnioskodawcy. Pierwotnie przeprowadzony przegląd został trzykrotnie zaktualizowany jeszcze przez Wnioskodawcę a następnie, na potrzeby przedłożonej dokumentacji, twórca raportu analiz dokonał jego najnowszej aktualizacji.

- 2. AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Wnioskodawca wskazał, iż w ramach AKL, powołując się na NMA przeprowadzono jej aktualizację. Jednakże nie wskazano czy wymieniona NMA została odnaleziona w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego czy pozyskana w inny sposób. Ponadto, wskazano, że przeprowadzając wyszukiwanie systematyczne na potrzeby porównania bezpośredniego użyto haseł słownikowych, natomiast opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych tego nie odzwierciedla.*

Odpowiedź:

W celu odnalezienia wszystkich synonimów dla słów kluczowych sprawdzono synonimy danego słowa w słowniku MESH (przez wyszukiwarkę PUBMED) oraz Emtree (przez wyszukiwarkę EMBASE). Następnie w oparciu o odnalezione synonimy ułożono strategię wyszukiwania, łącząc słowa za pomocą odpowiednich operatorów logicznych. Opis kwerend nie zawiera deskryptora dotyczącego haseł słownikowych, ponieważ wszystkie zidentyfikowane synonimy zostały bezpośrednio zaimplementowane w strategię wyszukiwania.

- 3. Przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach AKL nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W kryteriach włączenia badań pierwotnych (porównanie bezpośrednie) wskazano zarejestrowane wskazanie leku Rinvoq (upadacetynyb) oraz wskazano, iż „Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego”. Jednakże zapisy te nie precyzują czy treść wnioskowanego programu lekowego stanowi kryterium włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.*

Odpowiedź:

Strategia wyszukiwania zastosowana w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy została przeprowadzona w taki sposób, aby zidentyfikować wszystkie badania spełniające kryteria włączenia do analizy. [REDACTED]

4. *Przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach AKL 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. 2 pkt 6 Rozporządzenia).* [REDACTED]

Odpowiedź:

Przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach AKL zawiera zestawienia dla wszystkich punktów końcowych, dla których były one dostępne w badaniach włączonych do analizy. [REDACTED]

5. *Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a i b Rozporządzenia). Nie przedstawiono kosztów i wyników zdrowotnych dla ustekinumabu stosowanego w populacji CCF. Wnioskodawca wskazał, że „UST nie jest na ten moment refundowany w populacji CCF, zatem odstąpiono od przedstawienia wyników w tej populacji” – natomiast w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.32 ani w ChPL Stelara nie ma zapisów świadczących, iż UST nie może być stosowany u chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. Tym samym należy uznać za niespełnione także § 5 ust. 2 pkt 2, 4, 5 i 6 oraz § 5 ust. 6 pkt 1, 2 i 3 Rozporządzenia. Ponadto, nie przedstawiono kosztów dla infliksymabu stosowanego w populacji BF. Wnioskodawca wskazał, że „INF jest dostępny tylko w populacji CCF, ponieważ jest to pierwsza zatwierdzona terapia biologiczna w chorobie Leśniowskiego- Crohna, zatem nie odnaleziono badań skonstruowanych w takich sposób by móc porównać INF w populacji CCF” (komentarz analityka Agencji: prawdopodobnie pojawił się tu błąd edytorski i chodziło o populację BF). Należy jednak zauważyć, że dla porównania UPA vs INF, w ramach AE przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, a zapisy aktualnego programu lekowego nie zawężają stosowania INF wyłącznie*

do populacji BF. W związku z tym niezasadne jest pominięcie porównania UPA vs INF w populacji BF i należy uznać za niespełnione także § 5 ust. 2 pkt 2, 4, 5 i 6 oraz § 5 ust. 6 pkt 1, 2 i 3 Rozporządzenia.

Odpowiedź:

Zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.32.: Do leczenia ustekinumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający **łącznie** kryteria wymienione w punktach: 1, 2 i 4. Punkt 2 wskazuje, że kwalifikowani chorzy muszą wykazać brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia. Kryterium w punkcie 4 brzmi: Udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF alfa lub występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.

Dodatkowo, aby móc zastosować terapię inhibitorem TNF alfa muszą doświadczyć braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia albo pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby.

Standard leczenia konwencjonalnego to przede wszystkim kortykosteroidy, antybiotyki i leki immunomodulujące. Zaawansowane terapie, takie jak inhibitory TNF-alfa, inhibitory interleukiny (IL) 23 p40, są zwykle zarezerwowane dla pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby, którzy nie reagują odpowiednio na terapie konwencjonalne. [Gibble 2023¹].

Zatem patrząc na zapisy Programu lekowego, chorzy aby móc zastosować terapię UST muszą najpierw doświadczyć braku odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa oraz braku odpowiedzi na leczenie konwencjonalne.

Podsumowując, chorzy stosujący UST musieli wykazać nieskuteczność leczenia biologicznego (inhibitorem TNF alfa), czyli są spójni z populacją BF (po niepowodzeniu leczenia biologicznego) z analizy. Zatem nie ma możliwości zastosowania UST w populacji CCF, tj. populacji przed leczeniem biologicznym.

Ze względu na brak odnalezienia odpowiednich badań dla INF nie było możliwe przedstawienie wyników modelu w populacji BF. Brak takich badań jest spowodowany prawdopodobnie faktem iż jest to pierwsza zatwierdzona terapia biologiczna w chorobie Leśniowskiego-Crohna, zatem nie istniały jeszcze standardy leczenia, a tym samym liniowość terapii. Pomimo dostępności nowszych terapii, inhibitory TNF alfa pozostają lekiem pierwszego

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36894911/>

rzutu w leczeniu chorób zapalnych jelit (w tym chorobie Crohn'a) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Gibble 2023²].

Jednakże należy mieć na uwadze, że w Analizie ekonomicznej możliwe było przeprowadzenie analizy CMA dla porównania UPA z INF bazując na modelowaniu w oparciu o dane dla populacji CCF, zaś same dane kosztowe, tj. dawkowanie INF jest takie samo w populacji CCF, jak i BF.

Dodatkowo, analizując podobny proces dla upadacetynybu w populacji chorych na WZJG, można zauważyć analogiczną sytuację, tj. pomimo wnioskowania o łączną populację chorych, nie przedstawiono wyników porównania UPA vs INF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego [Rinvoq 2023³].

Zatem przyjęty w analizie schemat postępowania nie jest wyjątkiem i wynika z braku możliwości przedstawiania takich wyników.

- 6. Analiza wpływu na budżet (AWB) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Populację tę wyznaczono na podstawie liczby chorych leczonych w PL B.32 w latach 2016-2022, jednakże nie uwzględniono pacjentów, którzy nie mogą / nie chcą być leczeni inh. TNF alfa (INF, ADA) czy WED lub UST. W ramach APD wskazano natomiast: "Należy podkreślić, że upadacetynyb jest zarówno pierwszym i jedynym zarejestrowanym lekiem o doustnej drodze podania, jak i pierwszym i jedynym inhibitorem JAK wskazanym w leczeniu ChLC".*

Odpowiedź:

Populację docelową oszacowano na podstawie danych historycznych populacji leczonej w ramach programu lekowego B.32 ze Statystyk NFZ oraz Sprawozdań NFZ. Szacowany przyrost populacji obejmuje także chorych, którzy nie mogą / nie chcą być leczeni inh. TNF alfa (INF, ADA) czy WED lub UST, ponieważ bazując na danych historycznych pośrednio uwzględnia się takie same wyzwania jakie miały inne terapie wchodzące stopniowo do Programu lekowego B.32. Przykładowo dane dla liczby chorych po rozpoczęciu refundacji UST uwzględniają fakt, że część chorych wcześniej nie mogła być leczona innymi lekami.

- 7. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). W AWB nie odniesiono się do liczebności pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy aktualnie otrzymują*

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36894911/>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8030-zlecenie-25-2023>

terapię UPA, np. w ramach badań klinicznych lub innych sposobów finansowania. Przedstawiono jedynie dane dotyczące liczby pacjentów, którym zrefundowano lek Rinvoq (upadacytyrib).

Odpowiedź:

Twórcy raportu na moment tworzenia analiz nie posiadali żadnych informacji na temat możliwych wielkości populacji chorych stosujących UPA w ramach badań klinicznych lub innych sposobów finansowania.

Jednakże, z punktu widzenia niniejszego procesu powyższe dane nie mają wpływu na wyniki analiz. Jak wskazano w odpowiedzi na poprzednią uwagę, szacowano liczby chorych na podstawie danych historycznych populacji leczonej w ramach programu lekowego B.32 ze Statystyk NFZ oraz Sprawozdań NFZ. Szacowany przyrost populacji uwzględnia takie same wyzwania jakie miały inne terapie wchodzące stopniowo do Programu lekowego B.32, w tym możliwość zmiany sposobu finansowania po rozpoczęciu refundacji danej terapii.

8. *Analiza racjonalizacyjna (AR) nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach AR założono obniżenie ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, przy obejmowaniu refundacją tych leków, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Jednakże nie przedstawiono przyjętych założeń i wykazu leków, których one dotyczą w postaci tabelarycznej. Ponadto, nie wskazano źródła tych danych – powołano się na listę refundacyjną, ale nie wskazano, z którego obwieszczenia MZ ją zaczerpnięto (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).*

Odpowiedź:

Zgodnie z § 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia należy przedstawić w formie tabelarycznej wartości, na podstawie których dokonano oszacowań potrzebnych do przedstawienia wymaganych rozwiązań, wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań. Powyższe dane zostały zebrane w Analizie racjonalizacyjnej w Tabeli 2. (Wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.).

Wyszczególnienie wszystkich założeń (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) zgodnie z zapisami Rozporządzenia nie wymaga przedstawienia ich w formie tabelarycznej. Wszystkie potrzebne informacje dotyczące założeń znajdują się w Rozdziale 3. (Analiza rozwiązań wskazujących oszczędności dla płatnika publicznego) ww. analizy. Natomiast szczegółowe obliczenia wraz z wykazem leków refundowanych w ramach programów lekowych stosowanych w ramach chemioterapii znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym Rinvoq (upadacytyrib)_AR_1.1 załączonym do raportu. Informacja wyjaśniająca datę Wykazu leków refundowanych wykorzystanego w ramach

Analizy racjonalizacyjnej znajduje się w Rozdziale 7. (Bibliografia): *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.*

9. *Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia). W AKL wielokrotnie powoływano się na „dane wnioskodawcy” (np. str. 162, 163, 165, itd.), co uniemożliwia identyfikację źródeł, na które się powołano.*

Odpowiedź:

W Analizie klinicznej wprowadzone zostały odpowiednie doprecyzowania.

Dodatkowo, w odpowiedzi na prośbę zawartą w Piśmie udostępnione zostaną dane niepublikowane wykorzystane w przedłożonych analizach.

Z poważaniem,
Roman Markowski
Przedstawiciel Wnioskodawcy
AbbVie Sp. z o.o.

Załączniki:

1. Zal_1-11_0_2_Rinvoq (upadacyty nib)_AKL_1.2;
2. Zal_2_Publikacje_AOTMiT_Rinvoq_Les-Crohn.