

Warszawa, dnia 7 lutego 2024 r.

**Szanowny Pan**  
**Daniel Rutkowski**  
**Zastępca Prezesa**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**i Taryfikacji**  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

**Dotyczy pisma: OT.423.1.49.2023.12.MR**

Szanowny Panie Prezesie

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.44.2023.12.MR dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Produodopa (foslewodopa/foskarbidopa), roztwór do infuzji (240 mg + 12 mg)/ ml, 7, fiol. 10 ml, GTIN 08054083025162 w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona (ICD-10 G.20)”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

***Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).***

**ODP:** W analizach wykorzystano dane z obwieszczenia z dnia 20.10.2023 r. (w tym koszty leków). Obwieszczenie z dnia 20.06.2023 r. zostało omyłkowo zacytowane w rozdz. 1.3. analizy wpływu na budżet jedynie jako referencja dla istniejących grup limitowych w ramach programu lekowego B.90. Kolejne obwieszczenia (z dnia 30.08.2023 r. i z dnia 20.10.2023 r.) nie wprowadziły zmian w tym zakresie, zatem omyłkowa referencja nie wpływa na wnioskowanie z analizy. W uzupełnionym dokumencie zaktualizowano odnośnik bibliograficzny.

***Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, spełnia następujące kryteria: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).***

**ODP:** Kryteria kwalifikacji badań zostały zbudowane w taki sposób, by zidentyfikować wszystkie dostępne dowody naukowe dla interwencji w omawianej populacji, w tym też dla populacji zbliżonej do tej zgodnej z kryteriami z programu lekowego. W metodyce przeglądu, w części dotyczącej kryteriów kwalifikacji dodano fragment dotyczący populacji: „w pierwszej kolejności poszukiwano badań zgodnych z populacją docelową, a w przypadku braku takich badań – dla populacji zbliżonej do docelowej”. Populacja w badaniach włączonych do analizy klinicznej jest nieco szersza od tej zdefiniowanej w programie lekowym. Niemniej, różnice pomiędzy populacją włączoną do uwzględnionych badań a kryteriami kwalifikacji do programu lekowego są niewielkie i nie powinny mieć wpływu na wnioskowanie.

***Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).***

**ODP:** W przypadku źródeł dodatkowych, wszystkie analizowane publikacje zostały wykluczone na podstawie abstraktów. W ramach przeglądu uwzględniono wyłącznie 3 dokumenty – 2 dokumenty stanowiące materiały przekazany przez Zamawiającego oraz jeden abstrakt odnaleziony przez Agencję, który został uzupełniony. Wszystkie 3 publikacje zostały włączone do Analizy Klinicznej. W ramach schematu PRISMA dodano element z liczbą badań wykluczonych na podstawie pełnych tekstów (n = 0).

***Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).***

**ODP:** Metodyka badania M15-736 (rozdział 4.1 oraz Aneks B.1 w AKL) oraz opis wyników i wniosków (rozdz. 5.1.1. oraz 8. AKL) zostały uzupełnione i poprawione w związku

z hierarchicznym testowaniem drugorzędowych punktów końcowych. Niemniej, nie ma to wpływu na wyniki porównania pośredniego z komparatorami w niniejszej Analizie Klinicznej.

**Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).**

**ODP:** W ramach Analizy Klinicznej przedstawiono uproszczoną wersję kryteriów włączenia i wykluczenia badań, która została zaprezentowana przez autorów w publikacjach głównych. Niemniej na prośbę Agencji w ramach uzupełnienia opisano szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do poszczególnych badań, dostępne w protokołach. Nie wpływa to jednak na wyniki ani wnioski z przedstawionej Analizy Klinicznej.

**Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera zestawienie 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).**

**ODP:** W ramach niniejszej analizy klinicznej, w rozdziale 5.1.2.4. uzupełniono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania M15-739. Niemniej jednak, okres obserwacji w badaniu wynosił jedynie 4 tygodnie a liczba pacjentów była niewielka. W przypadku analizowanej interwencji, stosowanie jest długoterminowe, w związku z czym ocena bezpieczeństwa po tak krótkim okresie obserwacji nie ma istotnego wpływu na wyniki ani wnioski z przedstawionej Analizy Klinicznej.

**Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera analizę podstawową (§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).**

**ODP:** Wszystkie dostępne dowody zostały przedstawione w analizach. Zacytowany fragment wniosków AE i BIA odnosił się do spodziewanej poprawy jakości życia pacjentów związanej z większym komfortem wynikającym z mniej inwazyjnej formy podania FLD/FCD. Ze względu na brak twardego dowodu na taką poprawę, brak jest podstaw do zmiany techniki analitycznej. Wnioski w analizie zostały przeformułowane i doprecyzowane.

**Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulację, o których mowa w ust.**

**2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia (§5 ust. 5 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).**

**ODP:** Wyposażenie oraz elementy wymienione w piśmie stanowią integralną część technologii i oferowane są w ramach kosztów substancji. W konsekwencji wskazane w piśmie koszty, w tym koszty pompy, nie stanowią kosztu płatnika i nie zostały uwzględnione w analizach.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że podobna sytuacja występuje najprawdopodobniej w przypadku produktów konkurencyjnych i w analizach nie uwzględniono również analogicznych kosztów dla LCIG i APO.

Analogiczne podejście z zakresie kosztów wyposażenia oraz pozostałych wymienionych w piśmie, zastosowano w analizie dla produktu Duodopa ocenianej przez AOTMiT w 2016 r.

**Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).**

**ODP:** Przedłożone analizy są spójne w zakresie komparatorów, w szczególności APO i DBS zostały uwzględnione wśród komparatorów jako technologie medyczne refundowane i możliwe do zastosowania w populacji docelowej. Jednocześnie z opinii ekspertów klinicznych wynika, że terapie te nie będą zastępowane przez FLD/FCD.

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, określona została na podstawie opinii ekspertów klinicznych z uwzględnieniem prognozowanej liczby pacjentów leczonych poszczególnym terapiami oraz przewidywań w zakresie zastępowania tych terapii. W tym kontekście liczebność populacji nie budzi zastrzeżeń, opiera się na najbardziej aktualnych danych Zespołu Koordynacyjnego oraz przewidywaniach w zakresie praktyki klinicznej.

Źródłem twierdzenia, iż „Zgodnie z opinią ekspertów w latach 2024-2025 liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem FLD/FCD wyniesie maksymalnie [REDACTED] nowych pacjentów” jest Raport z debaty eksperckiej nt. choroby Parkinsona z dnia 27 października 2023. Wspomnianą informację zamieszczono na str. 8 raportu. Publikacja została przekazana wraz z niniejszym pismem do Agencji.

***Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).***

**ODP:** Horyzont analizy ekonomicznej podyktowany jest techniką analityczną. W przypadku analizy minimalizacji kosztów wystarczający jest horyzont wynoszący 1 rok (zgodnie z wytycznymi AOTMiT), natomiast w przypadku analizy kosztów konsekwencji dla porównania z DBS, ze względu na charakter porównania (interwencji stosowanej w sposób ciągły z interwencją stosowaną jednorazowo) przyjęto dłuższy horyzont, wynoszący 5 lat.

Wytyczne AOTMiT i minimalne wymagania nie określają wymaganego związku między horyzontem analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. W konsekwencji, BIA przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim, zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Należy przy tym zwrócić uwagę, że 2-letni horyzont czasowy jest standardową praktyką w ocenianych przez AOTMiT analizach wpływu na budżet.

Należy również zwrócić uwagę, że terapia FLD/FCD jest stosowana przewlekłe i aktualnie brak jest doniesień naukowych pozwalających na określenie średniego czasu terapii tym produktem. W konsekwencji nie jest możliwe określenie długości horyzontu czasowego w odniesieniu do osiągnięcia stabilnej wielkości sprzedaży lub liczby leczonych pacjentów.

Częste zmiany w kolejnych obwieszczeniach MZ, zarówno związane ze zmianami kosztów jednostkowych leków, zmianami kryteriów kwalifikujących do leczenia oraz nowo refundowanymi substancjami powodują, że prognozy BIA prowadzone w dłuższym horyzoncie czasowym charakteryzują się wysoką niepewnością.

**Analizy, o których mowa w § 1, zawierają wskazanie 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).**

**ODP:**. Wspomniane dokumenty zostały przekazane wraz z niniejszym pismem do Agencji. Informacje o dawkowaniu FLD/FCD znajdują się w dokumencie „AbbVie Inc. (2021) M15-736 Clinical Study Report”. Uwzględnione dane o dawkowaniu zawierają informacje dot. dawki nasycającej leku (*loading dose*).

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

Załączniki:

1. Analiza problemu decyzyjnego. ProDuodopa (foslewodopa/foskarbidopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona v2.0
2. Analiza kliniczna. ProDuodopa (foslewodopa/foskarbidopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona v2.0
3. Analiza ekonomiczna. ProDuodopa (foslewodopa/foskarbidopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona v2.0
4. Analiza wpływu na budżet. ProDuodopa (foslewodopa/foskarbidopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona v2.0
5. Analiza racjonalizacyjna. ProDuodopa (foslewodopa/foskarbidopa) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona v2.0
6. Bibliografia do raportu.