

Warszawa, 26 marca 2024 r.

Nr ref UCB: MA/129/03/2024

**Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Zastępca Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji**

dot.: Pisma OT.423.1.5.2024.2.BLu z dnia 5 marca 2024 roku

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo, sygn.: OT.423.1.5.2024.2.BLu z dnia 5 marca 2024 r., dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN 05413787222452, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: w ramach programu lekowego B.82: „Leczenie chorych 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. 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),

w imieniu Vedim Sp. z o.o. w załączeniu przedkładam zaktualizowane dokumenty spełniające wymagania określone w rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. Przedmiotowe analizy przesyłam także w tzw. wersji zażółconej oraz wersji zaczerpniętej (przeznaczonej do publikacji).

W załączeniu przekazuję również odniesienie do uwag zawartych w piśmie OT.423.1.5.2024.2.BLu dot. analiz HTA dla leku Bimzelx.

Jednocześnie w imieniu Wnioskodawcy informuję, iż wszelkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie a także zawarte we wniosku informacje dotyczące proponowanych cen, mechanizmu podziału ryzyka, wnioskowanego wskazania, dane o cenach i refundacji w państwach członkowskich UE/EFTA a także wszelkie informacje zaczernione w analizach HTA przekazanych do Agencji stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 1233, z późn. zm.) tj. informacje posiadające wartość gospodarczą, które jako całość lub w szczególnym zestawieniu i zbiorze ich elementów nie są powszechnie znane osobom zwykle zajmującym się tym rodzajem informacji albo nie są łatwo dostępne dla takich osób, o ile uprawniony do korzystania z informacji lub rozporządzania nimi podjął, przy zachowaniu należytej staranności, działania w celu utrzymania ich w poufności, a zatem dostęp do przedmiotowych informacji podlega ograniczeniu na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902, z późn. zm.).

Wszystkie wskazane powyżej informacje powinny być traktowane jako stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa, a tym samym jako informacje poufne i wymagające utajnienia na każdym etapie w zakresie wnioskowanego procesu refundacyjnego, zwłaszcza na etapie publikacji przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT.

Z uwagi na brak możliwości zaczernienia informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa zawartych w modelach obliczeniowych do analizy ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej, wnosimy o nieujawnianie również tych modeli i objęcie ich poufnością.

Z poważaniem,

Jolanta Siporska
Patient Access & External Engagement Lead



I.1 Uwaga Agencji

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).

Uzasadnienie:

W APD i AKL powołano się na Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r., na dzień złożenia wniosku dostępny było Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. Dodatkowo, Agencja zwraca się z prośbą o uwzględnienie aktualnego na dzień przekazania uzupełnień Obwieszczenia MZ.

Wyszukiwanie badań dla bimekizumabu przeprowadzono w dniu 20.06.2023 r., [REDACTED] [REDACTED] natomiast wniosek refundacyjny złożono 31.10.2023 r. Proszę o aktualizację wyszukiwań.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji w analizach dokonano aktualizacji danych z uwzględnieniem Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 roku.

Dokonano również aktualizacji przeglądów systematycznych zarówno dla interwencji, jak i komparatorów.

II.1 Uwaga Agencji

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu 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).

Uzasadnienie:



Inspired by patients.
Driven by science.



Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie https://www.prismastatement.org//documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx, natomiast w analizie klinicznej wykorzystano poprzedni wzór diagramu.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W AKL, zgodnie z prośbą, przedstawiono aktualnie obowiązujący wzór diagramu PRISMA.

II.2 Uwaga Agencji

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W AKL nie wskazano komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa pochodzących z www URPL, EMA i FDA albo informacji o braku takich komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W AKL uwzględniono dokumenty spełniające kryteria włączenia odnalezione na dzień wykonywania przeglądu. W ramach uzupełnienia analiz przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach dodatkowych i uwzględniono w AKL dokument FDA 2023. Nie odnaleziono na stronie EMA i URPLW MiPB komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących innych zdarzeń niż wskazane w ChPL Bimzelx[®], spełniających kryteria włączenia do AKL. Odpowiednie zdanie dotyczące braku takich komunikatów zostało dodane w AKL.



III.1 Uwaga Agencji

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej. (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) W następstwie ww. wymagania niespełnione są §5 ust. 1 pkt 2 oraz § 5 ust. 2 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Zastosowana technika analityczna (analiza minimalizacji kosztów) nie jest właściwa dla ocenianego problemu decyzyjnego. W szczególności:

[Redacted text]

2. *W przeprowadzonej analizie klinicznej* [Redacted text]

[Redacted text] *(brak randomizowanych badań wskazujących na taką zależność w porównaniu z refundowanymi komparatorami) – nie zachodzą okoliczności § 5 ust. 3. Rozporządzenia.*

3. *Analiza minimalizacji kosztów nie pozwala na określenie efektywności kosztowej ocenianej technologii* [Redacted text]

[Redacted text]

Odpowiedź Wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text] *założono, że w danym cyklu modelu choroby leczeni są porównywanymi technologiami z tym samym prawdopodobieństwem, co skutkowało wyborem techniki analitycznej*



Inspired by patients.
Driven by science.



minimalizacji kosztów. Przyjęto, że możliwość kontynuacji skutecznego leczenia determinuje jakość życia chorych, a zatem uwzględnienie równych prawdopodobieństw kontynuacji poszczególnych terapii wpływa na brak różnic w jakości życia chorych leczonych porównywanymi technologiami w warunkach programu lekowego – w tej sytuacji technika analityczna kosztów-użyteczności nie ma podstaw do zastosowania.

Należy także zauważyć, że porównanie kosztowe (bez komponentu jakości życia) bimekizumabu oraz komparatorów we wskazaniu nr-axSpA znalazło także zastosowanie w procesie ocenianym przez NICE w Wielkiej Brytanii¹. Wybór tej techniki analitycznej został uznany za właściwy przez *External Assessment Group*, tj. ciało doradcze NICE oceniające niezależnie dowody kliniczne oraz wpływ poszczególnych technologii medycznych na brytyjski system opieki zdrowotnej.

III.2 Uwaga Agencji

Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Wnioskodawca zadeklarował, że obliczenia AE oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego AKL,

Odpowiedź Wnioskodawcy

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta918/documents/committee-papers>



Inspired by patients.
Driven by science.



III.3 Uwaga Agencji

Analiza wrażliwości nie zawiera przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (§ 5 ust. 8 oraz ust. 12 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

Zgodnie z treścią §5 ust. 8. Rozporządzenia, w przypadku gdy zestawienia i kalkulacje obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia (w AE wnioskodawcy są to oszacowania CUR), analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawiono przeglądu systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia. Do przeglądów należy zastosować przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 Rozporządzenia.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zaktualizowana wersja analizy ekonomicznej zawierać będzie przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia we wskazaniu nr-axSpA. Jednakże wybór źródła danych dla użyteczności, na podstawie których wyznaczono jakość życia chorych dla poszczególnych technologii, a w konsekwencji wartości wskaźników CUR, nie wpłynie na oszacowania cen zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnych z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

IV.1 Uwaga Agencji

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia), jak również 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, nie dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

Wnioskodawca wskazał w tabeli 1. „populację obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana”, tymczasem liczby te określają liczebności pacjentów leczonych w poszczególnych wskazaniach w danym punkcie czasowym i nie są oszacowaniami rocznej



Inspired by patients.
Driven by science.



liczebności przeprowadzonym w horyzoncie czasowym (tu: 2 lata) właściwym dla analizy wpływu na budżet.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W zaktualizowanej wersji analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawione zostaną oszacowania wielkości wspomnianej w uwadze populacji w podziale na poszczególne lata horyzontu czasowego analizy.

V.1 Uwaga Agencji

W analizach nie przedstawiono pełnej bibliografii z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację dokumentu (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W bibliografii AKL/APD uwzględniono odwołania bibliograficzne, do których prowadzą niefunkcjonujące linki – RECIST. We wskazanej przez pozycję PTR 2021 portalu nie odnaleziono cytowanej treści.

[redacted] (przez co również nie ma możliwości wglądu do pierwotnie zastosowanej strategii wyszukiwania i jej weryfikacji – § 4. ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy

W AKL dokonano usunięcia odwołania do nieprawidłowo przywołanej referencji do kryteriów RECIST.

W bibliografii do APD i AKL dokonano korekty rekordu bibliograficznego opisanego jako PTR 2021. Odpowiedni plik został załączony wraz z pozostałymi publikacjami wykorzystanymi w trakcie prac nad wskazanymi dokumentami.

[redacted] Najnowsza wersja dokumentacji źródłowej zostanie załączona wraz ze zaktualizowanymi analizami.



Inspired by patients.
Driven by science.



Dodatkowa prośba nr 1

Dodatkowo proszę również o uwzględnienie w analizie klinicznej publikacji opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego Deodhar A, Machado PM, Mørup M, Taieb V, Willems D, Orme M, Pritchett D, Gensler LS. Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. Rheumatology, 2023, 00, 1–11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead598>.

Odpowiedź wnioskodawcy

Analiza kliniczna została uzupełniona o opis wskazanego przez Analityków Agencji przeglądu systematycznego.

Dodatkowa prośba nr 2

Dodatkowo informuję, że zgodnie z obowiązującą od 1 listopada 2023 r. UoR marża hurtowa wynosi 6% ceny zbytu netto. Z kolei wynikiem oszacowań wynikających z art. 13 ust. 3 UoR powinna być cena zbytu netto. Uprzejmie proszę o aktualizację analiz o powyższe zmiany prawne. Proszę również o zastosowanie aktualnie obowiązującej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji poszczególnych technologii lekowych.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W zaktualizowanej wersji raportu uwzględnione zostaną obowiązujące aktualnie koszty poszczególnych technologii lekowych oraz kryteria wyznaczania marż, a także oszacowane zostaną ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodne z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Dodatkowa prośba nr 3

Ponadto proszę o uzupełnienie w SOLR plików stosownie do wskazania we wniosku refundacyjnym.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zgodnie z prośbą pliki zostaną uzupełnione.

Uzasadnienie utajnienia informacji poufnych

Informacje stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa, istotną wartość gospodarczą i uznawane przez Wnioskodawcę za poufne (a tym samym wymagające utajnienia zarówno w publikowanym na stronie AOTMiT raporcie HTA, jak i w analizie weryfikacyjnej, stanowiskach Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT) to:

- wszelkie informacje dotyczące zaproponowanej ceny oraz mogące posłużyć do ujawnienia ceny leku;
- koszty wnioskowanego leku w ocenianym horyzoncie analizy;
- koszty całkowite w ocenianym horyzoncie analizy;
- koszty różniące w ocenianym horyzoncie analizy;
- wartości współczynników opłacalności;
- ceny progowe;
- wyniki analiz wrażliwości;
- oszacowania wielkości populacji docelowej oraz leczonej wnioskowaną technologią;
- wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu istniejącym i nowym;
- wyniki analizy wpływu na budżet – koszty lub oszczędności inkrementalne wynikające z refundacji wnioskowanego leku;
- niepublikowane dane przedstawione w raporcie HTA [REDACTED];
- dane osobowe autorów analiz;
- opisy rozwiązań zastosowanych w modelowaniu, które stanowią wartość dodaną i tajemnicę przedsiębiorstwa
- wnioskowane wskazanie
- dane dotyczące cen oraz warunków refundacji w krajach UE/EFTA.

Z uwagi na brak możliwości zaczerpnienia informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa zawartych w modelach obliczeniowych do analiz: ekonomicznej, wpływu na budżet oraz racjonalizacyjnej, wnosimy o nieujawnianie tych modeli i objęcie ich poufnością.

Wskazane powyżej informacje, w połączeniu z innymi danymi zawartymi w analizach HTA i publikowanymi przez AOTMiT mogą prowadzić do ustalenia proponowanej przez Wnioskodawcę ceny leku. W niektórych przypadkach będzie możliwe ustalenie przybliżonej ceny lub informacji o przedziale cenowym, które to informacje stanowią również tajemnicę przedsiębiorstwa. Zgodnie z Ustawą o refundacji dopiero cena ustalona w procesie refundacyjnym jest upubliczniana w obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

Zaznaczyć należy, że oszacowanie nawet przybliżonej ceny leku wnioskowanego lub też możliwego zakresu zmienności tej ceny może być wykorzystane przez podmioty konkurencyjne w alternatywnym procesie refundacyjnym. W świetle tych okoliczności, wszystkie fragmenty analiz HTA, które zostały zaczerpnione w załączonej do niniejszego wniosku kopii, spełniają definicję tajemnicy przedsiębiorstwa określoną w ustawie z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Zgodnie z tą definicją tajemnicę przedsiębiorstwa stanowią:

- informacje techniczne, technologiczne, organizacyjne przedsiębiorstwa lub inne informacje posiadające wartość gospodarczą,
- nieujawnione do wiadomości publicznej,
- co do których przedsiębiorca podjął niezbędne działania w celu zachowania ich poufności.

W związku z powyższym, wszystkie zaczerpnione fragmenty analiz HTA powinny być traktowane jako stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa, a tym samym jako informacje poufne i wymagające utajnienia na każdym etapie w zakresie wnioskowanego procesu refundacyjnego, zwłaszcza na etapie publikacji przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT.