

Warszawa, dn. 25 czerwca 2024 r.

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

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Ilaris® (kanakinumab)**, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”; znak sprawy: PLR.4500.902.2024.13.RBO; 06.05.2024

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 7 czerwca 2024 roku, znak OT.423.1.33.2024.3.AKP w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Ilaris® (kanakinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., GTIN: 07613421054038;**

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, 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 z późn. zm.) Novartis Poland Sp. z o.o., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP dot. analizy HTA dla leku Ilaris®.

I. Uwaga do całości analiz:

Uwaga: Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych wszystkich proponowanych zmian w programie lekowym wiążących się z objęciem refundacją kanakinumabu w ramach programu „Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Wyjaśnienie: Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia, jedną z proponowanych zmian jest, w przypadku pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa, ciężkie działania niepożądane lub brak albo utrata odpowiedzi, umożliwienie po leczeniu kanakinumabem stosowania innych leków tj. inhibitora TNF alfa, tocilizumabu, rytuksymabu, tofacytynibu, baricytynibu, upadacytynibu, filgotynibu u pacjentów z RZS bez konieczności spełnienia kryterium dotyczącego dużej aktywności choroby oraz u pacjentów z AOSD w przypadku leczenia anakinrą. Podobne zapisy znajdują się w części programu lekowego dotyczącej młodzieżowego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS). Przedstawione analizy (AKL, AE i BIA) nie uwzględniają tych zapisów. Analizy nie uwzględniają również następujących zapisów programu: W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożylniej, anakinry i kanakinumabu z innym, wymienionym w programie klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby / immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.

Odpowiedź.

Przedłożone analizy nie obejmują chorych, u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa, ciężkie działania niepożądane lub brak albo utrata odpowiedzi zdefiniowanych jak poniżej, tj.:

- chorych na RZS, u których po leczeniu m.in. kanakinumabem możliwe będzie zastosowanie innych leków (inhibitory TNF-alfa, TOF, RTX, TOC, BAR, UPA, FIL);
- chorych na AOSD (choroba Still'a u dorosłych) leczonych anakinrą po leczeniu m.in. kanakinumabem;
- chorych na MIZS o początku uogólnionym, leczeni wcześniej m.in. kanakinumabem.

Zapisy Programu lekowego jednoznacznie wskazują, że w sytuacji, kiedy w trakcie leczenia kanakinumabem chorzy doświadczyli ciężkiej reakcji uczuleniowej, działań niepożądanych albo utraty odpowiedzi, możliwe jest dokonanie zmiany leczenia a więc zastosowanie kolejnych linii leczenia. Skoro dalsze leczenie kanakinumabem nie jest możliwe, następuje zmiana leczenia a populacja kwalifikująca

się do kolejnej linii leczenia nie stanowi już populacji docelowej dla kanakinumabu, a tym samym nie jest przedmiotem wniosku refundacyjnego dla produktu Ilaris®.

W AE w przypadku porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC nie modelowano całej ścieżki leczenia chorego a wyłącznie jedną linię leczenia, w której chorzy stosują odpowiednio KAN, ANA lub TOC, celem porównania bezpośrednich różnic w kosztach stosowania kanakinumabu, anakinry oraz tocilizumabu umiejscowionych na konkretnej linii leczenia. Natomiast w przypadku porównania KAN vs PLC modelowano końcową ścieżkę leczenia chorego, tj. chorzy leczeni kanakinumabem po wystąpieniu progresji trafiają na ostatnią linię leczenia i stosują BSC, z kolei chorzy z ramienia komparatora stosujący BSC po wystąpieniu progresji trafiają na ostatnią linię leczenia i kontynuują stosowanie BSC.

W odniesieniu do dalszej części uwagi Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że zgodnie z ChPL Ilaris® kanakinumab może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej z metotreksatem. W ChPL nie wskazano na możliwość zastosowania wnioskowanej interwencji z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby/immunosupresyjnymi. Uzgodniony program lekowy, w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu wskazuje, że należy rozważyć podawanie kanakinumabu z lekami takimi jak sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina/hydroksychlorochina czy azatiopryna. Warto podkreślić, iż zapis programu nie obliuguje do zastosowania innego niż metotreksat leku a jedynie wskazuje, że należy taką opcję rozważyć. Warto także podkreślić, iż substancje inne niż metotreksat, wskazane w programie lekowym, stanowią wyłącznie terapie wspomagające. Istotne jest również, iż zapis ten został wprowadzony do programu lekowego dopiero na etapie uzgodnień jego treści z Ministrem Zdrowia i najpewniej jest wyrazem potrzeby klinicystów w zakresie ujednoczenia zapisów dla poszczególnych leków, bowiem nie dotyczy wyłącznie kanakinumabu.

W przypadku porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC w AE i BIA odstąpiono od naliczania kosztu metotreksatu czy innego klasycznego leku modyfikującego przebieg choroby / immunosupresyjnego, gdyż ze względu na zastosowaną technikę analityczną, tj. technikę minimalizacji kosztów (CMA) w przypadku obu powyższych porównań koszt ten występowałby u takiego samego odsetka chorych w każdym z ramion leczenia. Tym samym jest to koszt nieróżniący porównywane terapie.

Natomiast w przypadku porównania KAN vs PLC naliczono koszt stosowania metotreksatu w ramieniu interwencji. Ewentualne uwzględnienie u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania metotreksatu innego, wymienionego w programie lekowym klasycznego leku modyfikującego przebieg choroby / immunosupresyjnego dla powyższego porównania cechuje się marginalnym wpływem na wyniki analiz, gdyż dzienne koszty stosowania sulfasalazyny, cyklosporyny, chlorochiny czy azatiopryny nie są istotnie różne od dziennego kosztu stosowania metotreksatu, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, należy uznać iż przedłożone analizy obejmują wszystkie proponowane zmiany w uzgodnionym programie lekowym, które dotyczą populacji wnioskowanej dla kanakinumabu.

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Uwaga 1: Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

- a) Opinie ekspertów uwzględnione w APD, AE i BIA są nieaktualne. W analizach wykorzystano opinie ekspertów klinicznych pochodzące z 2021 roku, zawarte w AWA Kineret OT.4231.35.2021, w związku z tym część założeń przyjętych w analizach w oparciu o opinie ekspertów nie odpowiada aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce i sytuacji klinicznej polskich pacjentów.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- c) W APD nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnej PBAC 2015¹, wytycznych klinicznych Smolewska 2021², Smolewska 2022³.

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu rekomendacji refundacyjnych, wytycznych klinicznych (w tym konsensusu ekspertów Leavis 2024⁴ i rekomendacji EULAR/PReS 2023⁵),

¹ <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/canakinumab-ilaris-psd-03-2015>

² Smolewska E, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis — current diagnostic and therapeutic management. Rheumatol. Forum 2021, vol. 7, No. 4, 145–154.

https://journals.viamedica.pl/rheumatology_forum/article/view/FR.2021.0019/66222

³ Smolewska E, et al. Układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów — aktualne zasady postępowania. Forum Reumatologiczne - Edukacja 2022;1(1):1-10.

https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne_educacja/article/view/90338

⁴ <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead461>

⁵ <https://acrabstracts.org/abstract/eular-pres-recommendations-for-the-diagnosis-and-management-of-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-sjia-and-adult-onset-stills-disease-aosd/>

a także dowodów naukowych (w tym metaanaliz Kilic 2024⁶, Wang 2024⁷, Ruscitti 2024⁸) opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w przedłożonych analizach.

Odpowiedź 1a.

W przypadku APD dane pochodzące z AWA Kineret OT.4231.35.2021 wykorzystane zostały wyłącznie na potrzeby wyboru komparatorów, jednak warto podkreślić, iż nie było to jedyne źródło danych, z którego skorzystano. Uwzględniono bowiem również dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej, informacje o zarejestrowanych wskazaniach dla rozważanych opcji terapeutycznych oraz dane refundacyjne. Co więcej, w zakresie, w jakim wykorzystano dane pochodzące z AWA Kineret pomimo upływu czasu nie doszło do znaczących zmian sytuacji klinicznej polskich chorych. Najważniejsze zmiany, które zaszły w Programie lekowym w czasie ostatnich 3 lat to objęcie refundacją w Programie lekowym upadacetynybu oraz biopodobnego tocilizumabu. Nie wpływają one na zmiany w podejściu analitycznym, zgodnie z którym wykonano przedłożone analizy.

W odpowiedzi na uwagę w APD dokonano odpowiednich uzupełnień.

W AE opinia ekspertów klinicznych, zawartych w AWA Kineret OT.4231.35.2021 (punkt 1a) przytoczona została wyłącznie w kontekście wyboru komparatorów. Powyższe stanowi konsekwencję przywołania tego źródła jako jednej z referencji do wyboru komparatorów w APD.

W przypadku BIA w żadnym fragmencie opisu nie powoływano się na opinie ekspertów klinicznych, zawarte w AWA Kineret OT.4231.35.2021 (punkt 1a).

Odpowiedź 1b.

[Redacted content]

⁶ Kilic B, et al. Efficacy and Safety of Biological Drugs in Still's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rheumatology (Oxford)*. Published online May 22, 2024. doi:10.1093/rheumatology/keae295

⁷ Wang B, et al. Comparative efficacy and safety of different drugs in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(18):e38002. doi:10.1097/MD.0000000000038002

⁸ Ruscitti P, et al. Systematic Review and Metaanalysis of Pharmacological Interventions in Adult-Onset Still Disease and the Role of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol*. 2024;51(5):442-451. Published 2024 May 1. doi:10.3899/jrheum.2023-0995

Odpowiedź 1c.

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji:

- 1) APD uzupełniono o opis rekomendacji PBAC 2015 oraz wytycznych Smolewska 2022, jak również EULAR/PReS 2023.

Jednocześnie pragniemy podkreślić, iż:

- publikacja Smolewska 2021 i Smolewska 2022 to 2 wersje językowe (odpowiednio wersja po angielsku oraz po polsku) tych samych wytycznych, w związku z czym opis opracowano na podstawie jednego z nich, tj. Smolewska 2022;
- konsensus ekspertów (Leavis 2024) był już opisany w APD, przy czym pod nazwą BSR 2023.

- 2) AKL uzupełniono o opis opracowań wtórnych Kilic 2024, Wang 2024 oraz Ruscitti 2024.

III. W ramach analizy klinicznej (AKL):

Uwaga 2: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Kryteria włączenia do programu nie są w pełni zgodne z kryteriami włączenia do badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris. W przeprowadzonej analizie klinicznej brakuje szczegółowej analizy wspomnianych niezgodności i ich wpływu na przekładalność wyników skuteczności i bezpieczeństwa z włączonych badań na populację docelową programu lekowego.

Odpowiedź 2.

Brak pełnej zgodności kryteriów kwalifikacji do badań klinicznych oraz kryteriów kwalifikacji chorych do Programów lekowych jest zjawiskiem, które dotyczy wszystkich programów lekowych w Polsce.

Analiza kliniczna została uzupełniona o opis zgodny z prośbą sformułowaną przez Analityków Agencji.

Uwaga 3: Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W APD w niewystarczający sposób uzasadniono wybór BSC (GKS) jako komparatora. W ramach uzasadnienia przywołano m.in. nieaktualne opinie ekspertów (patrz pkt 1a). Ponadto nie przeanalizowano, czy BSC może być uznany za refundowany komparator, biorąc pod uwagę, że GKS mogą być podawane także u pacjentów przyjmujących kanakinumab (patrz pkt 6).

Odpowiedź 3.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej niewystarczającego uzasadnienia wyboru BSC (GKS) jako komparatora Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że pomimo przywołania w rozdziale dotyczącym wyboru komparatorów AWA Kineret z 2021 roku, w procesie decyzyjnym wykorzystano także inne źródła informacji, m.in. wytyczne kliniczne, dane dotyczące zarejestrowanych wskazań poszczególnych leków oraz dane refundacyjne.

Zgodnie z wytycznymi terapię należy rozpocząć od GKS i możliwie szybko (po 2-4 tygodniach) należy włączyć leczenie IL-1 lub IL-6. Wytyczne wskazują jednoznacznie, że początkowy etap leczenia ogółem obejmuje zastosowanie GKS, KAN, ANA i TOC. Po uzyskaniu redukcji aktywności choroby u części chorych możliwe jest stopniowe odstawienie GKS, jednak zgodnie ze *Smolewska 2022* u części chorych takie leczenie stosowane jest przewlekłe, nawet przez wiele lat. Tym samym należy uznać, że GKS stanowią podstawową terapię stosowaną w leczeniu chorych stanowiących populację docelową i uzasadnione jest traktowanie ich jako BSC. Dodatkowym argumentem jest m.in. opinia ekspertów klinicznych pochodząca z AWA Kineret z 2021 roku. Program lekowy B.33 od 2021 roku nie uległ zmianom, które mogłyby wpłynąć znacząco na sytuację polskich chorych stanowiących populację docelową dla kanakinumabu, w związku z czym uzasadnione jest powołanie się również na te dane.

Dodatkowo warto podkreślić, iż w badaniach włączonych do analizy (*β -SPECIFIC*, *ANAJS*, *TENDER*) w ramach leczenia wspomagającego dopuszczone było stosowanie GKS, co odzwierciedla rzeczywistą podstawową praktykę kliniczną i którą w tej sytuacji należy rozumieć jako BSC. Ponadto, u części chorych dochodzi do MAS, którego leczenie zgodnie z wytycznymi powinno opierać się na zastosowaniu wysokich dawek GKS oraz m.in. IL-1.

W odniesieniu do uwagi Analityków Agencji dotyczącej braku przeanalizowania czy BSC może zostać uznane za refundowany komparator Wnioskodawca pragnie wskazać, że istotne w tym kontekście jest odwołanie się m.in. do konstrukcji badania *β -SPECIFIC 1*, ale również do danych refundacyjnych.

Zastosowanie GKS w obydwu ramionach badania oznacza, że badanie zostało przeprowadzone dla porównania KAN+GKS vs PLC+GKS. Około 70% chorych w każdej z grup na początku badania przyjmowało GKS a wyniki badania wskazują, że włączenie KAN u chorych, u których terapia GKS nie była terapią optymalną, jest skuteczniejszą strategią postępowania w porównaniu do tej, w której kontynuowane jest leczenie wyłącznie GKS. W przypadku badania *β-SPECIFIC 1*, w celu zachowania zaślepienia, chorych przydzielono do grup KAN i PLC, ale nadal ci z nich, którzy przyjmowali GKS, kontynuowali to leczenie. Analiza danych refundacyjnych wykazała, że m.in. preparaty prednizolonu są objęte finansowaniem ze środków publicznych a odpowiednie dane przedstawiono w rozdziale 5.1. APD. Tym samym należy przyjąć, że uznanie GKS za refundowany komparator jest w pełni zasadne. W badaniu chorzy mogli otrzymywać również MTX i NLPZ, jednak celem terapeutycznym zdefiniowanym przez wytyczne, jak również celem w badaniu *β-SPECIFIC 1* była ocena czy stosowanie KAN umożliwia stopniową redukcję dawki GKS u chorych, którzy stosowali GKS w momencie kwalifikacji do etapu I badania.

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji dokonano poszerzenia odpowiednich opisów w APD, jak również w AKL.

Uwaga 4: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych dotyczących stosowania kanakinumabu w skojarzeniu z innym lekiem niż metotreksat, co dopuszczają zapisy proponowanego programu lekowego (patrz pkt I). Jest to kwestia tym bardziej istotna, że powyższy zapis nie jest zgodny z ChPL Ilaris. Według ChPL kanakinumab może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. Proszę o przedstawienie wyjaśnienia w powyższym zakresie i odpowiednich dowodów naukowych.

Odpowiedź 4.

W uzupełnieniu do wyjaśnień przedstawionych w odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analizy, Wnioskodawca pragnie dodać, iż w toku prac nad przeglądem systematycznym nie wykluczano badań dla KAN stosowanego w skojarzeniu z kLMPCh innym niż MTX. Wnioskodawca pragnie również podkreślić, że Program lekowy w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu wskazuje, że należy rozważyć podawanie kanakinumabu z lekami takimi jak sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina/hydroksychlorochina czy azatiopryna. Zapis nie obliguje do zastosowania takiego skojarzenia a jedynie wskazuje, że należy taką opcję rozważyć. Istotne jest, iż w uzgodnionej wersji

programu lekowego B.33 zapis ten odnosi się nie tylko do kanakinumabu, ale również do adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożylniej oraz anakinry. Z kolei w obowiązującej wersji programu zapis ten brzmi odmiennie i wskazuje, że w przypadku przeciwwskazań do terapii MTX poszczególne leki należy stosować w monoterapii⁹. Podsumowując, zapis ten został wprowadzony na etapie uzgadniania ostatecznej wersji programu w Ministerstwie Zdrowia i najpewniej stanowi on wyraz potrzeby ujednolicenia zapisów dla poszczególnych leków.

Warto jednak wskazać, że np. w badaniu AID (Lainka 2021) w ramach leczenia wspomagającego stosowano m.in. LMPCh takie jak MTX, cyklosporyna czy azatiopryna. W innych badaniach LMPCh stosowano przed włączeniem chorych lub na początku udziału chorych w badaniu.

Analitycy Agencji w uwadze wskazali również, za ChPL Ilaris®, że nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń. Przedłożone analizy, podobnie jak zapisy Programu lekowego nie zawierają danych dotyczących terapii skojarzonej kanakinumab + inhibitor TNF-alfa, w związku z czym w tej kwestii dokumentacja jest w pełni zgodna z ChPL Ilaris®.

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji w zaktualizowanych analizach doprecyzowano schemat PICOS, uzupełniając go o informacje dotyczące podejścia do selekcji badań w zakresie terapii skojarzonej.

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

Uwaga 5: Analiza podstawowa AE 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 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):

- a) Model AE nie uwzględnia części zapisów uzgodnionego programu lekowego (patrz pkt I).

[REDACTED]

- c) W analizie część założeń przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, które nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (patrz punkt 1a).

⁹ Oryginalne brzmienie zapisu obowiązującego programu lekowego B.33 dotyczącego stosowania leczenia w przypadku przeciwwskazań do MTX: „W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib i anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR”.

Odpowiedź 5a.

Zgodnie z treścią odpowiedzi na prośbę dotyczącą uwzględnienia w analizach farmakoeconomicznych wszystkich proponowanych zmian w programie lekowym wiążących się z objęciem refundacją kanakinumabu w ramach programu „Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, przedstawioną w pkt I, należy uznać, iż model AE obejmuje wszystkie proponowane zmiany w uzgodnionym programie lekowym.

Odpowiedź 5b.

[Redacted content]

Odpowiedź 5c.

W AE opinia ekspertów klinicznych, zawartych w AWA Kineret OT.4231.35.2021 (punkt 1a) przytoczona została wyłącznie w kontekście wyboru komparatorów. Powyższe stanowi konsekwencję przytoczenia

tego źródła jako jednej z referencji do wyboru komparatorów w APD. Szczegółową odpowiedź na uwagę dotyczącą nieaktualności opinii ekspertów klinicznych, zawartych w AWA Kineret OT.4231.35.2021 (punkt 1a), przedstawiono w ramach odpowiedzi 1a (pkt II).

Uwaga 6: W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ponieważ w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad aktywnymi refundowanymi komparatorami (anakinra, tocilizumab) i w związku z wątpliwościami, czy badania wykazujące wyższość nad placebo można uznać za badania wykazujące wyższość nad refundowanym komparatorem (GSK w badaniach stosowane było w obu ramionach, zarówno u pacjentów przyjmujących kanakinumab, jak i u pacjentów przyjmujących PLC), należy oszacować cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).

Odpowiedź 6.

Zastosowanie GKS w obydwu ramionach badania oznacza, że badanie zostało przeprowadzone dla porównania KAN+GKS vs PLC+GKS (ok. 70% w każdej z grup na początku badania przyjmowało GKS). Tym samym wykazanie przewagi grupy badanej nad grupą kontrolną w praktyce oznacza, że włączenie KAN u chorych, u których terapia GKS nie była terapią optymalną, jest skuteczniejszą strategią postępowania w porównaniu do tej, w której kontynuowane jest leczenie wyłącznie GKS. W przypadku badania *β-SPECIFIC 1*, w celu zachowania zaślepienia, chorych przydzielono do grup KAN i PLC, ale nadal ci z nich, którzy przyjmowali GKS, kontynuowali to leczenie. W badaniu chorzy mogli otrzymywać również MTX i NLPZ, jednak celem terapeutycznym zdefiniowanym przez wytyczne, jak również celem w badaniu *β-SPECIFIC 1* była ocena czy stosowanie KAN umożliwia stopniową redukcję dawki GKS u chorych, którzy stosowali GKS w momencie kwalifikacji do etapu I badania.

Przyjęcie założenia o tym, iż w związku z zastosowaniem w obydwu ramionach badania GKS możliwe jest wnioskowanie dla porównania KAN vs PLC jest nieuprawnione. W przypadku wnioskowanej populacji, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych, leczenie rozpoczyna się od GKS. Następnie, w przypadku niewystarczającej skuteczności zaleca się włączenie m.in. kanakinumabu a celem leczenia

jest redukcja GKS w czasie. U znacznej części chorych nie jest jednak możliwe odstąpienie od stosowania GKS, które stosowane są przewlekłe przez wiele lat.

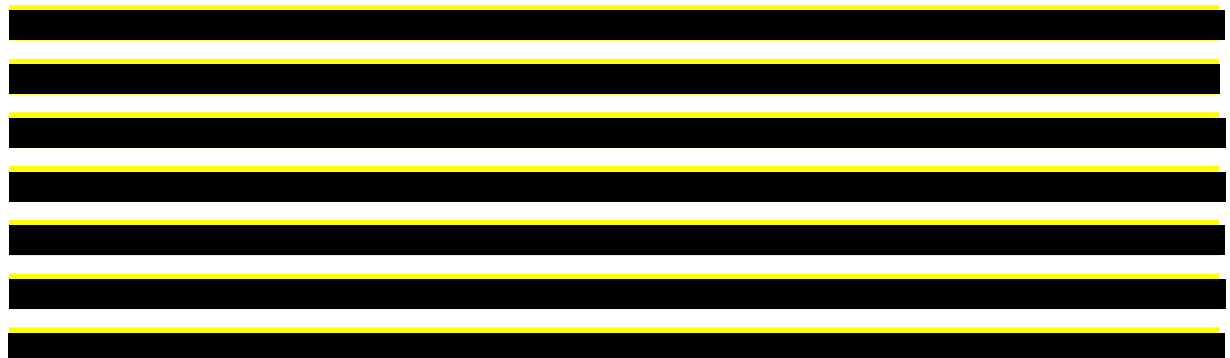
Jako że wyniki badania *β-SPECIFIC 1* jednoznacznie wskazują na znamiennej statystycznie przewagę KAN nad BSC w zakresie kluczowych punktów końcowych należy uznać, że okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą.

Podjmując decyzję odnośnie braku okoliczności zachodzenia art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, Wnioskodawca kierował się również praktyką Agencji w zakresie podobnych problemów decyzyjnych i założył, że Agencja przyjmie podobne podejście podczas weryfikacji założeń Wnioskodawcy, jak miało to miejsce w innych wnioskach refundacyjnych:

We wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu AZS (zlecenie MZ nr. 11/2022) wykazano przewagę wnioskowanej technologii na podstawie badania klinicznego względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Warto zwrócić uwagę, że ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim upadacytynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu z placebo i BSC w populacji chorych na AZS. W dwóch badaniach bezpośrednich wykazano wyższość UPA nad BSC. W ramach Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT nr OT.4231.2.2022 oraz w Rekomendacji Prezesa AOTMiT 34/2022 wskazano, iż „w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji”.

W związku z faktem, iż m.in. w przytoczonym procesie refundacyjnym wskazano, iż nie zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy o refundacji, podniesienie takiego zarzutu w procesie refundacyjnym dla leku Ilaris®, gdzie sytuacja jest analogiczna, może być traktowane jako przejaw nierównego traktowania podmiotów.

Podsumowując, należy uznać, iż wykazanie wyższości leku nad jedną z dotychczas refundowanych technologii opcjonalnych jest warunkiem wystarczającym do tego, aby stwierdzić, iż art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie ma zastosowania.



[Redacted text block]

V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

Uwaga 7: BIA 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 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):

- a) Model BIA nie uwzględnia części zapisów uzgodnionego programu lekowego (patrz pkt I).

[Redacted text block]

Odpowiedź 7a.

Zgodnie z treścią odpowiedzi na prośbę dotyczącą uwzględnienia w analizach farmakoekonomicznych wszystkich proponowanych zmian w programie lekowym wiążących się z objęciem refundacją kanakinumabu w ramach programu „Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, przedstawioną w pkt I, należy uznać, iż model BIA obejmuje wszystkie proponowane zmiany w uzgodnionym programie lekowym.

Odpowiedź 7b.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedź 7c.

[Redacted text block]

Dodatkowe prośby:

Prośba 1: Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Odpowiedź 1.

Wyżej wymienione uwagi zostały zaimplementowane do dedykowanych modeli, tak aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Prośba 2: Ponadto proszę o uwzględnienie **aktualizacji zapisów ustawy o refundacji**, w tym zapisów dotyczących kwoty odpłatności dla pacjenta, ustalania urzędowej marży hurtowej i urzędowej marży detalicznej. Uprzejmie proszę o uwzględnienie zapisów, które będą obowiązywały w momencie wydawania przez Agencję rekomendacji, tj. w lipcu 2024 r.

Odpowiedź 2.

Aktualizacja zapisów ustawy o refundacji, w tym zapisów dotyczących kwoty odpłatności dla pacjenta, ustalania urzędowej marży hurtowej i urzędowej marży detalicznej została uwzględniona w pierwotnej wersji, tj. wersji 1.0 analiz HTA dla produktu Ilaris®. Zapisy, które będą obowiązywały w momencie wydawania przez Agencję rekomendacji, tj. w lipcu 2024 r. nie mają wpływu na analizy HTA dla produktu Ilaris®.