

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Warszawa, dnia 2 sierpnia 2024 r.

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

Dotyczy pisma: OT.423.1.40.2024.11.DR

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.40.2024.11.DR dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Livtency (maribawir), tabl. powł., 200 mg, 28 szt., GTIN: 07038319161382 w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. 1. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

W kryteriach włączenia i wykluczenia badań, populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Livtency. Populację docelową należy zdefiniować zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego (UPL). Zdefiniowana w ten sposób populacja jest szersza niż populacja wnioskowana, ponieważ w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego nie odniesiono się do wszystkich kryteriów kwalifikacji chorych do UPL.

Odp. Badania zakwalifikowane do analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana. Niemniej kryteria kwalifikacji badań zostały zbudowane w taki sposób, by zidentyfikować wszystkie dostępne dowody dla interwencji w populacji możliwie zbliżonej do zdefiniowanej kryteriami przedłożonego programu lekowego. Istniało bowiem ryzyko wykluczenia badań na etapie wyszukiwania, w których brak było definicji populacji nie reagującej na leczenie pierwszej linii (z ang. CMV refractory/resistant) lub w których definicja różniła się od tej zilustrowanej kryteriami włączenia do programu lekowego.

Należy podkreślić, że kryteria włączenia do przeglądu w zakresie pełnego PICO(s) spełniło jedynie badanie rejestracyjne SOLSTICE. I właśnie w oparciu o kryteria włączenia pacjentów do niniejszego badania został opracowany projekt programu lekowego stanowiącego integralną część wniosku.

Różnice w definicji populacji uznano za niewielkie i nie powinny mieć one wpływu na wnioskowanie końcowe.

I. 2. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Wnioskowana interwencja zdefiniowana w ramach przeglądu systematycznego nie jest spójna z interwencją zdefiniowaną w ramach UPL. W UPL oprócz dawkowania wnioskowanej technologii medycznej na podstawie ChPL Livtency uwzględniono również maksymalny czas trwania terapii, do czego nie odniesiono się w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego.

Odp. Do analizy klinicznej włączono badania, w których interwencją był MBV stosowany w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego. Nie wykluczano badań ze względu na maksymalny czas trwania terapii określony dla wnioskowanej interwencji (tj. 12 tyg. ± 2 dni). Zapis Charakterystyki Produktu Leczniczego umożliwia bowiem indywidualne dostosowanie czasu trwania terapii w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta. Zatem kryteria kwalifikacji badań zostały określone celem uwzględnienia wszystkich dostępnych dowodów dla interwencji zdefiniowanej w ramach uzgodnionego programu lekowego niezależnie od czasu trwania terapii.

I. 3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

W szczegółowej charakterystyce badania SOLSTICE nie przedstawiono dawkowania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład komparatora, tj. terapii zaordynowanej pacjentowi (gancyklowir/ walgancyklowir/ foskarnet/ cydofowir), w tym nie określono, czy dawkowanie było zgodne z odpowiednimi ChPL co stanowi kryterium dot. komparatora w przypadku włączenia badań do przeglądu systematycznego.

Odp. Analiza kliniczna została uzupełniona w zakresie informacji na temat dawkowania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład komparatora, tj. terapii zaordynowanej pacjentom (gancyklowir/ walgancyklowir/ foskarnet/ cydofowir) w badaniu SOLSTICE. Zmieniono również zapis kryteriów włączenia badań do analizy, aby lepiej odpowiadały one włączonym pracom, poprzez usunięcie kryterium zgodności z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL). Kryterium to zostało zmodyfikowane w trakcie trwania prac, po zgłębieniu problematyki leczenia zakażeń CMV i/lub choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych. Żadne z badań dotyczących komparatora nie zostało zdyskwalifikowane ze względu na odmienne dawkowanie leku niż podano w ChPL.

Należy podkreślić, że sposób dawkowania leków w ramieniu komparatora w badaniu SOLSTICE był zgodny ze standardem postępowania w praktyce klinicznej (patrz rozdz. 4 Analizy Problemu Decyzyjnego – Wytyczne praktyki klinicznej) i dostosowany do indywidualnych wymagań pacjentów. Dawki stosowane w praktyce klinicznej u tak heterogenicznej grupy pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem CMV mogą odbiegać od dawek prezentowanych w odpowiednich ChPL ze względu na konieczność dostosowania dawkowania do specyficznych potrzeb pacjentów.

I. 4. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, 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).

W przypadku wyników dot. efektów terapii maribawirem (MBV) po roku od rozpoczęcia badania SOLSTICE pochodzących z publikacji Bassel 2023 nie przedstawiono wszystkich wyników w postaci tabelarycznej (tj. liczby zgonów oraz poszczególnych przyczyn zgonów, punktów końcowych związanych z przeprowadzonym przeszczepieniem).

Dodatkowo w przypadku wyników z badania Papanicolaou 2019, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MBV w trzech, różnych dawkach (400, 800 i 1200 mg BID), w analizie uwzględniono wyłącznie ocenę bezpieczeństwa stosowania MBV w dawce zgodnej z ChPL Livtency (tj. 400 mg BID) bez przedstawienia wyników dot. skuteczności w zakresie zgodnym z kryteriami dot. punktów końcowych w przypadku włączenia badań do przeglądu systematycznego.

Odp. Analiza kliniczna została uzupełniona w zakresie przedstawienia w postaci tabelarycznej wszystkich wyników z publikacji Bassel 2023.

Wyniki badania Papanicolaou 2019 w zakresie skuteczności stosowania MBV w dawce zgodnej z ChPL (tj. 400 mg BID) uzupełniono na prośbę Analityków w aneksie (Aneks A3) do Analizy klinicznej. Należy jednak pamiętać, że nadanie Papanicolaou 2019 miało na celu porównanie trzech różnych dawek MBV i nie uwzględnia komparatora przyjętego w ramach analiz. Dodatkowo, w badaniu Papanicolaou 2019 przyjęto odmienny algorytm oceniania odpowiedzi na leczenie względem zapisów uzgodnionego programu lekowego oraz różny czas oceny skuteczności terapii.

W badaniu Papanicolaou 2019, podobnie jak w uzgodnionym programie lekowym, pacjenci musieli osiągnąć minimalne odpowiedzi wirusologiczne, aby kontynuować leczenie. Jednakże kryteria te były definiowane odmiennie oraz wyznaczono inny czas weryfikacji skuteczności leczenia.

W badaniu Papanicolaou 2019 leczenie mogło być kontynuowane do 3. tyg., jeśli pacjenci uzyskali jakiegokolwiek zmniejszenie poziomu DNA CMV między wartością początkową, a testem w 2. tyg. Jeśli uzyskali ten poziom kontroli, leczenie mogło być kontynuowane do 6. tyg., a pacjenci musieli uzyskać zmniejszenie o $\geq 2 \log_{10}$ w stosunku do wartości początkowej lub mieć niewykrywalny poziom DNA CMV w 5. tyg. Leczenie mogło być kontynuowane po 6. tyg. według uznania badacza, maksymalnie do 24. tyg., w celu osiągnięcia ale także w celu utrzymania niewykrywalnego poziomu DNA CMV.

[REDACTED]

W rezultacie wszystkie fazy badania Papanicolaou 2019 są bardziej restrykcyjne w porównaniu do uzgodnionego programu lekowego, z wyłączeniem czasu trwania terapii. Ze względu na te różnice, wyniki prezentowane w badaniu Papanicolaou 2019 mogą znacząco odbiegać od oczekiwanych wyników w ramach programu lekowego.

II. 1. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

W ramach analizy wrażliwości nie testowano wariantu, w którym przyjęte zostałyby alternatywne wartości czasu do przeszczepienia w zależności od typu przeszczepu. W analizie podstawowej wykorzystano medianę czasu od przeszczepienia z badania SOLSTICE. W celu pełnego odzwierciedlenia całej populacji w analizie wrażliwości należy uwzględnić wartość czasu od przeszczepu w postaci średniej.

Odp. Analiza ekonomiczna została uzupełniona o wariant „TranspTime”, w którym przyjęto średnie wartości dla parametru czasu od przeszczepu.

III. 1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o 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, nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, 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 8 Rozporządzenia).

W ramach oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tabela 2. AWB Wnioskodawcy) nie przedstawiono w sposób tabelaryczny poszczególnych kroków obliczeniowych i składowych, na podstawie których dokonano oszacowań, co jednocześnie utrudnia weryfikację ich poprawności.

Odp. Plik obliczeniowy analizy wpływu na budżet został uzupełniony o obliczenia aktualnej liczebności populacji docelowej oraz aktualnych wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

IV. 1. 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).

W ramach AE oraz AWB Wnioskodawcy wskazano, iż założenia i szacunki oparto m.in. na badaniu ankietowym, które zostało przeprowadzone przez Wnioskodawcę wśród 6 polskich ekspertów klinicznych z obszaru transplantologii. Agencja prosi o wskazanie imion i nazwisk ekspertów oraz o przekazanie ww. dokumentu celem weryfikacji.

Dodatkowo w ramach AE Wnioskodawcy posługiwano się wynikami nieopublikowanych badań przeprowadzonych przez firmę Takeda, tj. badania OTUS oraz badania winietowego. Agencja prosi o przekazanie ww. dokumentów celem weryfikacji.

Agencji prosi o wskazanie źródeł dla opisanych w AE: „Częstości AE z badania SOLSTICE” dotyczących 20-tygodniowego okresu obserwacji; a także Wykresu nr 1 „Wykres KM czasu do wystąpienia zdarzenia (zgon) z wszystkich przyczyn według schematu leczenia (skorygowana o zmianę leczenia metodą IPCW)”.

W przekazanym elektronicznym modelu jako źródło informacji wskazano „SOLSTICE CSR”. Agencja prosi o przekazanie wskazanego dokumentu celem weryfikacji.

Odp. Poniżej przedstawiono dane osobowe ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym:

[Redacted names of experts]

Wraz z bibliografią do pierwotnych wersji analiz przekazano dokument przedstawiający wyniki badania ankietowego wraz z konsensusem eksperckim - pod nazwą „8.Takeda_Livtencity_badanie_ankietowe_Advisory_Board_podsumowanie.docx”. Ze względu na aktualizacją liczebności populacji docelowej przedstawionej w w/w dokumencie, plik ten zostanie ponownie przekazany jako załącznik do niniejszego pisma.

Dane niepublikowane zostaną przekazane jako uzupełnienie bibliografii do analiz HTA, w szczególności:

- załączono raport techniczny do modelu ekonomicznego zawierający wyniki badania OTUS, krzywą KM czasu do wystąpienia zdarzenia (zgon) z wszystkich przyczyn według schematu leczenia (skorygowana o zmianę leczenia metodą IPCW) oraz częstości AE z badania SOLSTICE,

- załączono publikację Ahmed 2024¹ zawierającą wyniki badania winietowego (publikacja opublikowana po zakończeniu prac nad analizami),
- załączono fragmenty SOLSTICE CSR zawierające parametry wykorzystane w modelu ekonomicznym,
- załączono fragmenty dokumentu Individual Patient Data Analysis of Study 303 – Maribavir. Final Statistical Report. Version 4.1 zawierające szerzej omówione dane źródłowe dla krzywej KM czasu do wystąpienia zdarzenia (zgon) z wszystkich przyczyn według schematu leczenia (skorygowana o zmianę leczenia metodą IPCW) oraz częstości AE z badania SOLSTICE” dotyczących 20-tygodniowego okresu obserwacji.

Jednocześnie pragniemy zaznaczyć, że wszystkie informacje zawarte w załączonych fragmentach dokumentów [wymienionych powyżej, nieopublikowanych] 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) tj. informacje w nim zawarte posiadają wartość gospodarczą i 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, a Takeda Pharma Sp. z o.o. podjęła, przy zachowaniu należytej staranności, wszelkie działania w celu utrzymania ich w poufności. Tym samym dostęp do niniejszych załączników 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).

Uprzejmie proszę również o aktualizację analiz, w szczególności o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji

Odp. Analizy ekonomiczna i wpływu na budżet zostały zaktualizowane w zakresie kosztów oraz liczebności populacji uwzględniając w szczególności aktualną listę refundacyjną, dane Poltransplant (2023 rok, styczeń-czerwiec 2024 r.) oraz statystyki JGP za 2023 r.

W związku z przeprowadzoną aktualizacją zaszła konieczność modyfikacji elementu wniosku jakim są deklaracje dostaw. Nowe deklaracje dostaw zostaną przedłożone w SOLR wraz z oddzielnym pismem.

Analizy zaktualizowane o wymienione w niniejszym dokumencie zagadnienia stanowią załączniki do niniejszego pisma i powinny być one traktowane jako wersje finalne analiz, podlegające ocenie. Wersje żółte i czarne analiz zostaną przesłane w terminie późniejszym.

W ramach niniejszego pisma załączono również uzupełnienie piśmiennictwa. Natomiast pełna bibliografia do raportu została przesłana wraz z pismem w dniu 21 grudnia 2023 r.

W imieniu Takeda Pharma Sp. z o.o.

Iwona Kuter

¹ Ahmed W, Longworth L, Oluboyede Y, Cain P, Amorosi SL, Hill S, Hirji I. (2024) A time trade-off study to determine health-state utilities of transplant recipients with refractory cytomegalovirus infection with or without resistance. Health Qual Life Outcomes 22(1):24.

Załączniki do pisma:

1. Analiza efektywności klinicznej (word, pdf)
2. Analiza problemu decyzyjnego (word, pdf)
3. Analiza efektywności kosztowej (word, pdf) wraz z plikiem obliczeniowym
4. Analiza wpływu na budżet (word, pdf) wraz z plikiem obliczeniowym
5. Analiza racjonalizacyjna (word, pdf) wraz z plikiem obliczeniowym
6. Raport techniczny do modelu ekonomicznego
7. Ahmed W, Longworth L, Oluboyede Y, Cain P, Amorosi SL, Hill S, Hirji I. (2024) A time trade-off study to determine health-state utilities of transplant recipients with refractory cytomegalovirus infection with or without resistance. *Health Qual Life Outcomes* 22(1):24.(wraz z suplementem)
8. SOLSTICE CSR (wymagane fragmenty, dokument nieopublikowany)
9. Individual Patient Data Analysis of Study 303 – Maribavir. Final Statistical Report. Version 4.1 (wymagane fragmenty, dokument nieopublikowany)
10. Dokument z wynikami badania ankietowego wraz z konsensusem eksperckim, z zaktualizowaną liczebnością populacji docelowej.
(*Takeda_Livtencity_badanie_ankietowe_Advisory_Board_podsumowanie.docx*)
11. Dane Poltransplant za rok 2023 oraz okres styczeń – czerwiec 2024 r.