

Mepolizumab (Nucala[®]) w leczeniu eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA)

Odpowiedź na pismo OT.423.1.48.2024.3.DR z dnia 6 września 2024 r.

Warszawa, wrzesień 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.1.48.2024.3.DR z dnia 6 września 2024 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

- 1. Zapisy dot. wnioskowanego programu lekowego w analizach nie są spójne z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Proszę o zaktualizowanie analiz poprzez ich dostosowanie do treści uzgodnionego programu lekowego, w tym uwzględnienia definicji populacji docelowej zgodnie z kryteriami kwalifikacji oraz usunięcia treści dotyczących leczenia zespołu hipereozynofilowego (HES). W analizie ekonomicznej (AE) oraz analizie wpływu na budżet (AWB) należy wziąć pod uwagę koszty kwalifikacji do programu, koszt monitorowania leczenia oraz kryteria oceny skuteczności leczenia i kryteria wyłączenia definiujące czas leczenia w programie.*

Odpowiedź: Dostosowano analizy do treści uzgodnionego programu lekowego. Wszelkie treści dotyczące HES zostały, zgodnie z prośbą Agencji, usunięte z dokumentu. Analiza ekonomiczna (AE) oraz analiza wpływu na budżet (AWB) zostały uzupełnione o brakujące dane (koszty kwalifikacji do programu, koszt monitorowania leczenia oraz kryteria oceny skuteczności leczenia i kryteria wyłączenia definiujące czas leczenia w programie - na ile było to możliwe na podstawie dostępnych dowodów naukowych).

- 2. 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).*

Wyjaśnienie: W analizach Wnioskodawcy posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (uwzględnione zostało Obwieszczenie MZ z dnia 20.04.2023 r. oraz 30.08.2023 r., a dostępne było Obwieszczenie MZ z dnia 20.10.2023 r.). Ponadto w AE i AWB Wnioskodawcy powoływano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań (uwzględnione zostało Rozporządzenie MZ z dnia 02.04.2012 r., a dostępne było Rozporządzenie MZ z dnia 08.01.2021 r.).

W AE, AWB oraz analizie racjonalizacyjnej posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku raportem refundacyjnym o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń - czerwiec 2023 r. Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był raport refundacyjny za styczeń-lipiec 2023 r.

Odpowiedź: Analiza Ekonomiczna (AE), analiza wpływu na budżet (AWB) oraz analiza racjonalizacyjna zostały zaktualizowane o najnowsze Obwieszczenie MZ, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz raportu refundacyjnego NFZ.

- 1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku,*

w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wskaźniki epidemiologiczne, w tym chorobowość i zapadalność dla EGPA w populacji polskiej oszacowano w APD Wnioskodawcy na podstawie rejestru POLVAS, do którego włączano populację dorosłych pacjentów. Populacja docelowa wskazana we wniosku to chorzy w wieku 6 lat i powyżej, tym samym nie przedstawiono współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku w całej populacji, tj. również w populacji pediatrycznej od 6 r.ż.

Odpowiedź:

Zgodnie z charakterystyką podstawową pacjentów z rejestru POLVAS przedstawioną w badaniu Wójcik 2019 obejmował on również osoby poniżej 18. roku życia. W populacji pacjentów chorujących na EGPA najmłodsza osoba miała 9 lat, a w populacji GPA - 13 lat (Tab. 1).

Tab. 1 Charakterystyka podstawowa pacjentów z rejestru POLVAS [Wójcik 2019].

2556

Clin Rheumatol (2019) 38:2553–2563

Table 1 Demographic, clinical characteristics, and ANCA status of AAV patients in the POLVAS Registry

	GPA	MPA	EGPA	GPA vs MPA	GPA vs EGPA	MPA vs EGPA
No. of patients	417	106	102	<i>p</i>		
Male/female	210/207	54/52	34/68	NS	<0.01	<0.05
Age (years); median, [range]	51.4 [13–80]	63.7 [19–85]	44.5 [9–85]	<0.01	<0.05	<0.0001

W publikacji Kanecki 2018 analizowana populacja również obejmowała pacjentów pediatrycznych (Tab. 2).

Tab. 2 Dystrybucja w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów chorujących na GPA [Kanecki 2018].

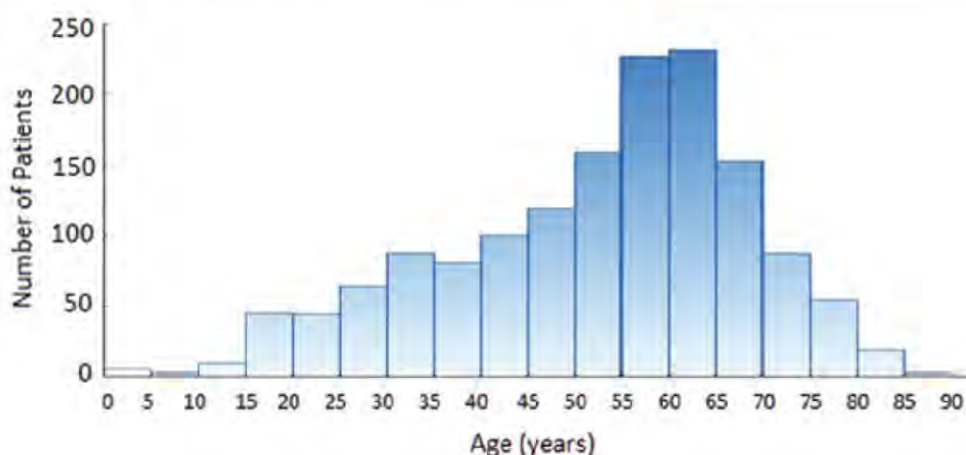


Fig. 3 Age distribution of patients diagnosed with granulomatosis with polyangiitis (GPA) in 2011–2015

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż ze względu na fakt, że EGPA jest chorobą rzadką nie zidentyfikowano publikacji, opisujących zapadalność i chorobowość w populacji pediatrycznej.

Mając na względzie ww. dowody oraz rzadkie występowanie EGPA w populacji osób <18. r.ż. uważamy, że oszacowane przez nas wskaźniki epidemiologiczne, w tym chorobowość i zapadalność dla EGPA w populacji polskiej dość dobrze oddają rzeczywistą epidemiologię tej choroby w Polsce.

- Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych wskazano, że ostatnią aktualizację strategii przeszukiwania badań klinicznych w elektronicznych bazach danych przeprowadzono 05.07.2023 r., co nie jest zgodne z datą umieszczoną przy opisie kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla EGPA załączonych w aneksie 1., rozdział 8.1.1., tj. 20.06.2023 r. Proszę o ustosunkowanie się do powyższej nieścisłości.

Odpowiedź:

Różnica dat ostatniej aktualizacji strategii przeszukiwania badań klinicznych wynika z tego, iż pierwotny dokument zawierał również strategię przeszukiwania elektronicznych baz danych dla wskazania zespół hipereozynofilowy (HES). Po usunięciu informacji dotyczących wspomnianego wskazania data przeszukiwania baz bibliograficznych została poprawiona we wszystkich wymaganych miejscach na 20.06.2023 r. co odpowiada ostatniej aktualizacji dotyczącej wskazania EGPA.

3. *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).*

Wyjaśnienie: W kryteriach włączenia i wykluczenia badań, populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Nucala. Zdefiniowana w ten sposób populacja jest szersza niż populacja wnioskowana. Populację docelową należy zdefiniować zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.

Odpowiedź:

Zmodyfikowano kryteria włączenia i wykluczenia. Jednocześnie należy podkreślić, że populacja badania MIRRA nie w pełni odpowiada kryteriom włączenia do zaproponowanego programu lekowego w zakresie wyniku BVAS, który powinien przyjmować wartości ≥ 3 pomimo leczenia zgodnego z zaleceniami ACR/EULAR. W badaniu MIRRA znaczny odsetek pacjentów (46% leczonych mepolizumabem) miał wyjściowo BVAS=0. Z drugiej strony należy jednak zwrócić uwagę na to, że zgodnie z programem lekowym postać nawracająco-ustępująca definiowana jest jako „co najmniej jeden nawrót aktywnej choroby (BVAS ≥ 3) w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu” (a zatem pacjent w momencie włączenia nie musi mieć wyniku BVAS ≥ 3), zaś kryteria włączenia do badania MIRRA, zakładają m.in. co najmniej jeden potwierdzony nawrót EGPA, który wystąpił co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym. Należy również zwrócić uwagę, że definicja choroby opornej w badaniu MIRRA, zakłada albo nieosiągnięcie remisji (BVAS=0 i dawka OCS $\leq 7,5$ mg/dobę) w ciągu ostatnich 6 miesięcy po leczeniu indukcyjnym standardowym schematem albo nawrót objawów EGPA podczas zmniejszania dawki OCS w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Definicja ta, szczególnie w kontekście nawrotu objawów, choroby odpowiada idei treści programu lekowego tj. włączania chorych z aktywną chorobą. Szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia do programu lekowego oraz badania klinicznego przedstawiono i omówiono w AKL Rozdział 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.

Dodatkowo, warto zauważyć, że specyficzne kryteria włączenia do programu lekowego, które są niejednoznaczne z jedynym zidentyfikowanym w toku przeglądu piśmiennictwa badaniem klinicznym, sprawiają, że ograniczenie przeglądu do populacji wskazanej w programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek dowodów klinicznych. Należy podkreślić, że praktyka włączania badań dla populacji szerszej niż ta, wskazana w programie lekowym jest wynikiem rozbieżności między populacją, w której lek jest zarejestrowany a populacją wskazywaną w programach lekowych, które z definicji ograniczają zwykle dostępność technologii w stosunku do zarejestrowanych wskazań.

Na zakończenie należy podkreślić, że pomimo omówionych różnic, we wszystkich analizach HTA podjęto próbę oszacowania wyników, starając się w jak najlepszy sposób odzwierciedlić kryteria proponowanego programu lekowego.

4. *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Dostępne analizy post hoc Steinfeld 2019 i Terrier 2023 do głównego badania MIRRA, opublikowane przed datą złożenia niniejszego wniosku, zostały wykluczone z AKL Wnioskodawcy, a jako powód podano: "Publikacja niezawierająca poszukiwanych danych". Wyniki powyższych analiz post hoc dotyczą m.in. remisji choroby i redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów zależnie od wyjściowych cech klinicznych pacjentów, co jest zgodne ze zdefiniowanymi punktami końcowymi w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę powyższe, analizy post hoc Steinfeld 2019 i Terrier 2023 dostarczają dodatkowych danych dot. skuteczności klinicznej w ramach przedmiotowego wniosku i powinny zostać uwzględnione w AKL Wnioskodawcy.

Odpowiedź:

Analizę uzupełniono o wyniki post hoc Steinfeld 2019 i Terrier 2023,

5. *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki 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).*

Wyjaśnienie: W AKL nie wskazano, iż badanie MIRRA zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną.

Odpowiedź:

Analiza kliniczna (AKL) została uzupełniona o brakujące dane.

6. *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu procedury przypisania osób badanych do technologii (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. c Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W szczegółowej charakterystyce badania MIRRA nie przedstawiono dokładnego schematu przypisania uczestników do badanych grup, w tym metody randomizacji i czynników stratyfikujących.

Odpowiedź:

Analiza kliniczna (AKL) została uzupełniona o brakujące dane.

7. *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W AKL nie opisano wszystkich punktów końcowych, które oceniano w badaniu MIRRA, w tym: zmiany od wartości początkowej dla parametru FeNO, biomarkerów stanu zapalnego: CRP i OB, wartości indeksu WPAI, zmiany od wartości początkowej wyniku dla kwestionariusza SF-36 oraz wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

Odpowiedź:

Analiza kliniczna (AKL) została uzupełniona o brakujące dane.

- 8. 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).*

Wyjaśnienie: W przypadku wyników dotyczących skuteczności praktycznej pochodzących z publikacji Masumoto 2023, Ramirez 2022, Ueno 2022B, Tsurikisawa 2021, Ueno 2021, Bettiol 2021, Canzian 2021, nie przedstawiono wyników w postaci tabelarycznej.

Odpowiedź:

Dokument AKL został uzupełniony o postać tabelaryczną wyników dotyczących skuteczności praktycznej.

- 1. 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, nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. W ramach AE Wnioskodawcy przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Biorąc pod uwagę, iż w badaniu MIRRA oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza życia SF-36 na podstawie których możliwe jest określenie wartości dotyczących użyteczności zdrowia, a także oceniano wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, istnieją przesłanki wskazujące na możliwość przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów. Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w analizie użyteczności kosztów nie jest konieczne uwzględnienie wpływu stosowanego leczenia na długość życia, jeżeli taki wpływ nie został wykazany w AKL.

Agencja również prosi, o wskazanie, czy Wnioskodawca posiada dostęp do nieopublikowanych danych z programu rozszerzonego dostępu, o którym mowa w EPAR Nucala.

Odpowiedź:

W ramach przedłożonej analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów. Wynika to przede wszystkim z faktu, że EGPA jest chorobą rzadką, o złożonym charakterze, ze znaczną różnorodnością pacjentów i zajęciem wielu narządów. Warto podkreślić, że kryterium do włączenia to m.in. BVAS >3 a maksymalna punktacja BVAS to 63 punktów - stąd przewidywana jest znaczna heterogenność ciężkości stanu pacjentów

włączanych do leczenia. Ze względu na heterogeniczny charakter choroby oraz jej wciąż niedokładne poznanie, ograniczono się do rocznego horyzontu analizy ekonomicznej, odpowiadającemu horyzontowi obserwacji w badaniu klinicznym. W przypadku tak rzadkiej choroby, dane dotyczące naturalnego postępu choroby są bardzo ograniczone, a modelowanie wyników poza 1 roczny horyzont czasowy jest niewiarygodne. Z kolei przypisanie stanom remisji i chorobie aktywnej wartości użyteczności dla analizy efektywności kosztowej ograniczonej do horyzontu rocznego, wobec przewlekłego charakteru choroby oraz danych z RWE wskazujących długotrwały korzystny efekt terapii mepolizumabem, prowadzi do zafalszowania rzeczywistej wartości ekonomicznej leczenia.

Odnosząc się do prośby - wyniki z badania MEA116841 Study: Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921 (Placebo-controlled Study of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard-of-care Therapy) są dostępne w bazie clinicaltrials.gov pod linkiem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298061?tab=results#outcome-measures>.

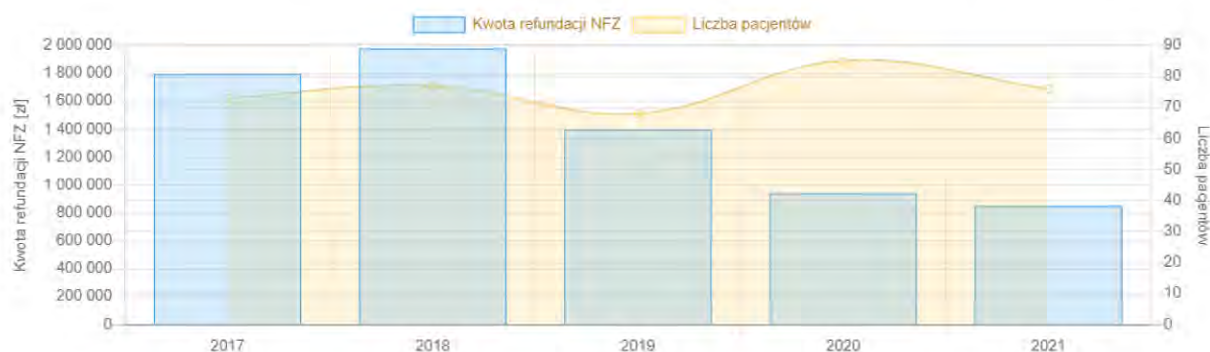
1. *Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie zgodnie z abstraktem Khoury 2024 średni czas ekspozycji na mepolizumab w ramach programu wydłużonego dostępu wyniósł 38,5 miesięcy. Należy ustalić średni czas terapii za pomocą mepolizumabu i na tej podstawie określić horyzont czasowy AWB, wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Odpowiedź: Dwuletni horyzont czasowy jest uzasadniony tym, że w przypadku refundacji mepolizumabu, decyzja refundacyjna będzie obowiązywać przez okres 2 lat.

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że dla przyjętych założeń (100% populacji jest objęta leczeniem w 1 roku programu lekowego), w praktyce, w 2 roku osiągnięta jest dość stała liczba pacjentów w leczeniu (patrz rozdział 2.1.4). Również doświadczenia z innym programem lekowym dla innej choroby zapalnej naczyń - GPA, programu B.75 wskazują, że docelowa liczba pacjentów osiągnięta jest w 1. lub 2. roku od rozpoczęcia programu lekowego. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata: 2025 – 2026.

Rysunek 1. Wykres obrazujący wysokość refundacji rituksymabu w PL B.75 w poszczególnych latach (źródło - <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>)



1. Uprzejmie proszę również o aktualizację analiz, w szczególności o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji oraz uwzględnienie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Nucala. Dodatkowo informuję, że aktualna marża hurtowa wynosi 6%.

Odpowiedź:

Wszystkie ww. prośby zostały zaaplikowane w analizach.