

Szanowny Pan Daniel Rutkowski

Prezes

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28

02-672 Warszawa

Warszawa, dnia 12 września 2024 r.

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Enspryng (satralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, ampułko-strzykawka 1 ml; GTIN: 07613326032322, w ramach programu lekowego "Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)". Znak sprawy: PLR.4500.2644.2024.

Szanowny Panie Prezesie,

W związku z pismem nr WS.423.1.2024.ZZW.AZ.2 z dnia 26 sierpnia 2024 r. dotyczącym wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Enspryng (satralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, ampułko-strzykawka 1 ml; GTIN: 07613326032322, w ramach programu lekowego "Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)", Roche Polska sp. z o.o. (dalej jako „Wnioskodawca”) przesyła swoją odpowiedź wraz z analizami HTA uzupełnionymi względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
Polska

Tel. +48 22 345 1888
Fax +48 22 345 1874
www.roche.pl

I. 1. Uwaga Agencji:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku

- a) *Informacje dotyczące poziomu i sposobu finansowania technologii przedstawionych w analizie Wnioskodawcy pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., natomiast na dzień składania wniosku dostępne było nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r.*
- b) *Brak aktualizacji przeglądu systematycznego w ramach analizy klinicznej (AKL) – przegląd przeprowadzono w kwietniu 2024 roku.*
- c) *Brak aktualizacji danych dotyczących bezpieczeństwa – dane zebrane przez Wnioskodawcę z baz WHO oraz ADRReport pochodzą z kwietnia 2024 roku.*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji Wnioskodawca zaktualizował analizy w zakresie danych pochodzących z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r., jak również przeprowadził w ramach analizy klinicznej aktualizację przeglądu systematycznego oraz danych dotyczących bezpieczeństwa z baz WHO i ADRReport.

II.1 Uwaga Agencji:

Jako komparator przyjęto terapię immunosupresyjną (azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz glikokortykosteroidy), z pominięciem innej dostępnej opcji w przedmiotowym wskazaniu, tj. immunoglobuliny refundowanych w ramach programu lekowego B.67. „Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, G25.82, M33.0, M33.1, M33.2) (§ 4 ust. 3 pkt 1; § 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).

Według analiz Wnioskodawcy: „Zgodnie z wytycznymi klinicznymi standardem w leczeniu rzutów NMOSD u dorosłych chorych i u młodzieży jest metyloprednizolon, immunoglobuliny, afereza czy, w wybranych przypadkach, immunoglobuliny. Leki te są stosowane w trakcie leczenia rzutu, w związku z czym nie będą stanowiły komparatorów dla satralizumabu” (APD s.63).

Założenie to nie zostało wystarczająco uzasadnione, biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych NEMOS 2024 uwzględnionych przez Wnioskodawcę, tj. „U dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do innych terapii można stosować dożylnie immunoglobuliny (...)” (APD s.36) oraz kryteria kwalifikacji do leczenia immunoglobulinami w ramach programu lekowego obejmujące nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego lub występujące przeciwwskazania do jego zastosowania.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę, iż w wytycznych NEMOS 2024 zapis „*U dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do innych terapii można stosować dożylnie immunoglobuliny (...)*” dotyczy wyłącznie terapii eksperymentalnych stosowanych w leczeniu przewlekłym takich chorych z AQP4+, u których zgodnie ze schematem satralizumab został zastosowany na wcześniejszym etapie leczenia. W szczegółowym opisie przedstawionym w wytycznych wskazano, że IVIG mogą być korzystną opcją leczenia w przypadku NMOSD u dzieci, jak również u chorych mających przeciwwskazania do stosowania innych opcji leczenia oraz jako terapia dodana. Zalecenie sformułowano na podstawie wyłącznie opisów przypadków i serii przypadków opublikowanych kilka lat temu, jak również odwołano się do skuteczności IVIG stosowanych jako terapia dodana do azatiopryny, jednak w ślad za tą informacją nie sformułowano żadnego szczegółowego zalecenia.

Istotne jest również, że zgodnie z ChPL satralizumab jest zarejestrowany w leczeniu NMOSD AQP4+ i przeznaczony do leczenia przewlekłego, podczas gdy żadna z immunoglobulin refundowanych w Programie lekowym B.67 nie została zarejestrowana dokładnie w populacji docelowej.

W przypadku zapisów Programu lekowego B.67, w którym opisane są zasady prowadzenia terapii immunoglobulinami m.in. u osób z rozpoznaniem choroby Devica wskazano, że jedną z populacji, w których możliwe jest ich zastosowanie są chorzy, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego a więc w kolejnej linii leczenia, co oznacza, że IVIG nie powinny być traktowane jako komparator dla satralizumabu. W drugiej części zapisu wskazani są chorzy, u których występują przeciwwskazania do zastosowania terapii immunosupresyjnej. Jako że satralizumab stanowi leczenie immunosupresyjne, populacja docelowa dla satralizumabu i populacja spełniająca kryterium przeciwwskazań do stosowania leczenia immunosupresyjnego są rozłączne, a więc IVIG również w tej subpopulacji nie mogą być traktowane jako komparator dla satralizumabu.

Co więcej, polskie wytyczne opublikowane w 2023 roku przez PTN nie wskazują na możliwość zastosowania immunoglobulin w leczeniu przewlekłym a wyłącznie w leczeniu rzutu choroby. Tym samym należy rozróżnić leczenie rzutu od leczenia podtrzymującego, zapobiegającego kolejnym rzutom.

W odpowiedzi na prośbę Analityków AOTMiT w APD uzasadnienie wykluczenia IVIG z puli komparatorów dla satralizumabu zostało uzupełnione.

II.2 Uwaga Agencji:

Przegląd systematyczny przeprowadzono w kwietniu 2024 roku (AKL s.224) i nie wskazano w nim wszystkich aktualnie dostępnych badań spełniających kryteria selekcji (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu dowodów naukowych (w tym publikacji Nakashima 2024) opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w przedłożonych analizach.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji Wnioskodawca dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego a przedłożona analiza kliniczna została uzupełniona o zidentyfikowane w wyniku tej aktualizacji dowody naukowe.

II.3 Uwaga Agencji:

Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Dane zebrane przez Wnioskodawcę z baz WHO oraz ADRReport pochodzą z kwietnia 2024, zatem na dzień złożenia wniosku zostały one już zaktualizowane i liczba zdarzeń niepożądanych różni się od tych przedstawionych w analizie klinicznej (AKL s.198).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał aktualizacji w zakresie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z baz WHO oraz ADRReport.

III.1 Uwaga Agencji:

W oszacowaniu kosztów stosowania technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia) wzięto pod uwagę koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego. Według analiz Wnioskodawcy: „W ramach leczenia po niepowodzeniu terapii IS pierwszego wyboru uwzględniono następujące refundowane substancje/terapię, które wskazywane są w wytycznych oraz w literaturze: rytuksymab, plazmafereza oraz immunoglobuliny (...)” (AE s.57). Według aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych substancja czynna rytuksymab nie jest refundowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji należałoby przedstawić powyższe oszacowanie kosztów z wykluczeniem rytuksymabu. Ratunkowy dostęp do technologii lekowych (RDTL) stanowi odrębny mechanizm finansowania za zgodą wydawaną dla indywidualnego pacjenta, w związku z czym opcje dostępne w ramach tego mechanizmu nie powinny być brane pod uwagę w analizach przeprowadzanych na potrzeby niniejszego wniosku.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Uwaga została uwzględniona w analizie. Oszacowanie kosztów przeprowadzono z wykluczeniem rytuksymabu.

III.2 Uwaga Agencji:

W ramach analizy ekonomicznej (AE) dyskontowanie kosztów (§ 5. ust. 7 Rozporządzenia) przeprowadzono w oparciu o progową cenę zbytu netto leku, a nie cenę zbytu netto, jak wskazuje § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia (AE s.88, 92).

Odpowiedź Wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej (AE) w tabelach na stronie 88 i 92 przedstawiono oszacowane progowe ceny zbytu netto dla każdego rozważanego scenariusza analizy wrażliwości, co jest zgodne z § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia, w którym wskazano, iż ceny progowe zbytu netto należy wyznaczać dla każdego wariantu analizy wrażliwości. Zatem oszacowano cenę progową również dla scenariusza, w którym testowana jest stopa dyskonta kosztów i dyskonta efektów zdrowotnych na poziomie 0% (§ 5. ust. 7 Rozporządzenia).

III.3 Uwaga Agencji:

Dane zamieszczone w Tabeli. 38 (AE s.76) są przedstawione w sposób niejasny. Z analizy nie wynika jednoznacznie czego dotyczą koszty różniące i w jaki sposób zostały obliczone.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W Tabeli 38 (AE s.76) przedstawiono zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora. Przedstawione w tabeli koszty w rozbiciu na poszczególne kategorie kosztowe, to koszty wygenerowane z modelu ekonomicznego, w całym horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie. Metodyka szacowania poszczególnych kategorii kosztowych została szczegółowo przedstawiona w Rozdziale 8 Analizy Ekonomicznej.

IV.1 Uwaga Agencji:

Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia) dotyczy pacjentów jedynie zakwalifikowanych do podania wnioskowanej technologii, a nie pacjentów, u których jest ona obecnie stosowana (BIA s.20).

Odpowiedź Wnioskodawcy

W oszacowaniu populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wykorzystano rzeczywiście dane dotyczące pacjentów zakwalifikowanych do jej podania. Uznano, iż są to najbardziej wiarygodne, publicznie dostępne dane, które wskazują z najlepszą dokładnością liczbę pacjentów, u których jest obecnie stosowana wnioskowana technologia medyczna. Ostatnie publicznie dostępne dane na temat populacji chorych, u których technologia wnioskowana jest obecnie stosowana (w ramach dostępności refundacyjnej w programie lekowym) pochodzą z końca 2023 roku, przez co mogą nie oddawać w pełni wielkości tej populacji obecnie.

IV.2 Uwaga Agencji:

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (BIA s.37) nie wskazuje w jasny sposób oszacowania ww. wydatków. Dodatkowo, nie wyszczególnia składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Uwaga została uwzględniona. W analizie BIA doprecyzowano opis oszacowania aktualnych rocznych wydatków budżetowych.

V.1 Uwaga Agencji:

Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. ust. 1 pkt Rozporządzenia).

Brak możliwości jednoznacznej identyfikacji źródła danych opisanych jako „Dane od Wnioskodawcy” (AE s.155; BIA s.69).

Odpowiedź Wnioskodawcy

W ramach źródła opisanego jako „Dane od Wnioskodawcy” (AE s.155; BIA s.69) wskazano: Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, mechanizmu podziału ryzyka, a także dane dostarczone wraz z modelem globalnym dotyczące danych źródłowych i oszacowań w zakresie modelowania użyteczności, prawdopodobieństw przejść oraz danych dotyczących dyskontynuacji leczenia satralizumabem. Dane te dostępne są w opisach analiz oraz w kalkulatorze dostarczonym wraz z dokumentacją całego raportu.

V.2 Uwaga Agencji:

Analizy nie zawierają wskazania danych osobowych autorów opinii eksperckich dotyczących liczebności populacji (§ 8. ust. 2 pkt Rozporządzenia). (BIA s.17).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Populacja została określona na podstawie opinii eksperckich. Nie jest możliwe przedstawienie danych osobowych klinicystów z uwagi na fakt, iż Wnioskodawca dysponował wyłącznie danymi zagregowanymi, w których odpowiedzi nie były przypisane do określonych klinicystów.

Z poważaniem,

Załączniki:

Zał. nr 1 Analiza problemu decyzyjnego

Zał. nr 2 Analiza kliniczna

Załącznik nr 3 Analiza ekonomiczna

Załącznik nr 4 Analiza wpływu na budżet

Załącznik nr 5 Analizy w wersjach zaczerpniętych