



**Tavneos® (awakopan) w leczeniu
dorosłych pacjentów z ciężką, czynną
ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń
lub mikroskopowym zapaleniem naczyń**

Odpowiedź na pismo OT.423.1.54.2024.4.TG z dnia 27 września 2024 r.

Warszawa, październik 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.423.1.54.2024.4.TG z dnia 27 września 2024 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

1. *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 (§ 3 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

- *Stwierdzono niezgodność ceny zbytu netto technologii wnioskowanej deklarowanej we wniosku z ceną zbytu netto technologii wnioskowanej przyjętą w analizach, tj. cena dla opakowania 30 kapsulek zamieszczona w tabeli 2 na stronie 11 w AE i tabeli 4 na stronie 4 w BIA różni się od ceny zamieszczonej we wniosku refundacyjnym.*

Odpowiedź:

We wniosku refundacyjnym omyłkowo jako cenę zbytu netto technologii wnioskowanej wpisano cenę hurtową brutto z RSS. Informujemy, że złożono pismo do Ministerstwa Zdrowia w celu korekty błędnej ceny. Ceny w przestanych analizach są cenami właściwymi dla wniosku.

1. *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 (§ 3 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

- *W analizach klinicznej i problemu decyzyjnego powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków [...] oraz Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [...].*

Odpowiedź:

Wszystkie analizy zostały zaktualizowane o najaktualniejsze Obwieszczenie MZ oraz Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją. Dodatkowo analiza ekonomiczna (AE) i analiza wpływu na budżet (BIA) zostały uaktualnione najnowszymi danymi DGL.

1. *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 (§ 3 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

- *Odnaleziono badanie opublikowane online 26 marca 2024 r., tj. po dacie zakończenia wyszukiwania w przeglądzie systematycznym,*

*przed datą złożenia wniosku, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy: Zonozi R., Aqeel F., Le D., Cortazar F.B., Thaker J., Zabala Ramirez M.J., Sattui Cortes S.E., Attieh R.M., Chung M., Bulbin D.H., Shaikh A., Guaman K., Ford J., Diffie C., Gewurz-Singer O., Sauvage G., Jeyabalan A., Geara A., Ayoub I., Geetha D. (2024). Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney International Reports*, 9(6), 1783-1791. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.03.022>.*

Odpowiedź:

Analizę kliniczną uzupełniono o wyniki z publikacji Zonozi 2024 (AKL str. 66 tab. 30, str. 102 tab.53).

1. *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera oceny wiarygodności badań (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia)*

Uzasadnienie:

Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera oceny wiarygodności wszystkich włączonych do analizy badań, tj. badań efektywności praktycznej. Należy przeprowadzić ocenę jakości wszystkich badań włączonych do analizy.

Odpowiedź:

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale NOS. Analiza kliniczna (AKL) została uzupełniona o brakujące oceny wiarygodności badań (AKL str. 102 tab.53).

2. *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)*

Uzasadnienie:

Zidentyfikowano niespójność pomiędzy zapisami określającymi wskazanie w programie lekowym i kryteriach PICO w przeglądzie systematycznym AKL. Program lekowy przewiduje stosowanie awakopanu w populacji pacjentów z „ciężką lub uogólnioną postacią choroby”, tymczasem kryterium włączenia dot. populacji w PICO to „[...] pacjenci z ciężką, czynną” GPA lub MPA.

Ponadto w przekazanym Agencji uzgodnionym programie lekowym, znajduje się dodatkowy zapis w punkcie dot. kryteriów kwalifikacji do programu: „Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS/WG i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw

Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).”

W związku z powyższym, przedstawiony w AKL wnioskodawcy przegląd może nie uwzględniać badań obejmujących pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na wymóg spełnienia wszystkich wymagań minimalnych dla nowo włączonych badań.

Odpowiedź:

Populacje w kryteriach PICO dostosowano do zapisów Programu Lekowego.

3. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)*

Uzasadnienie:

W wyniku wyszukiwania własnego przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono publikacje:

- Cortazar F.B., Niles J.L., Jayne D.R.W., Merkel P.A., Yue H., Schall T.J., Bekker P., Peh C.A., Chakera A., Cooper B., Kurtkoti J., Langguth D., Levidiotis V., Luxton G., Mount P., Mudge D., Noble E., Phoon R., Ranganathan D., Wasko M.C. (2023). Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney International Reports*, 8(4), 860-870. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.039>.
- Merkel, P., Yue, H., DeGoma, E., Bekker, P., & Jayne, D. (2022). Effect of avacopan on relapse rates and relapse-free time in patients with ANCA-associated vasculitis, results of the phase 3 ADVOCATE study (CN-02460273). 81, 120. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.4283>.
- Strand, V., Bekker, P., Yue, H., Jayne, D., & Merkel, P. (2021). The effect of treatment with the complement C5A receptor inhibitor avacopan on health-related quality of life in ANCA-associated vasculitis (CN-02372516). 73 (SUPPL 9), 1990-1992. <https://doi.org/10.1002/art.41966>.

oraz publikację:

- Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA; ADVOCATE Study Group. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug;5(8):e451-e460. Epub 2023 Jul 24, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00092-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00092-9), która została wykluczona przez wnioskodawcę ze względu na „Brak interesujących wyników”, jednak zgodnie z predefiniowanym kryterium włączenia

w PICO („Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu”) powinna być włączona do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Proszę o uwzględnienie powyższych publikacji w analizie klinicznej.

Odpowiedź:

Analizę uzupełniono o wyniki powyższych publikacji.

- 4. Przegląd systematyczny nie spełnia wymogu w zakresie opisu selekcji badań (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia)*

Uzasadnienie:

Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia skorygowano diagramy PRISMA wg obowiązującego wzoru.

- 5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia, z podpunktami).*

Uzasadnienie:

W AKL nie uwzględniono charakterystyk w postaci tabelarycznej dla badań efektywności praktycznej.

Odpowiedź:

W ramach uzupełniania dodano charakterystyki w postaci tabelarycznej dla badań efektywności praktycznej (AKL str. 59-67 tab. 30).

- 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, nie zawiera opisu procedury przypisania osób badanych do technologii (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. c Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

W AKL dla badań RCT nie opisano procedury randomizacji osób badanych do grup.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia opisano proces randomizacji osób dla badań RCT (AKL str. 31-34 tab. 8, str. 99 tab. 52).

7. *Charakterystyka badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, nie zawiera wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

Stwierdzono braki w ww. zakresie (np. punkty dot. bezpieczeństwa terapii). Należy przeprowadzić weryfikację pod względem spełnienia wymogu dla wszystkich badań włączonych do analizy.

Odpowiedź:

W ramach uzupełniania opisano wszystkie parametry podlegające ocenie dla wszystkich badań włączonych do analizy (AKL str. 95-98 tab. 51).

8. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych 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).*

Uzasadnienie:

Wyników badań efektywności praktycznej nie przedstawiono w postaci tabelarycznej.

Odpowiedź:

Dokument AKL został uzupełniony o postać tabelaryczną wyników dotyczących skuteczności praktycznej (AKL str. 59-67 tab. 30).

9. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera pełnej informacji nt. bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

W analizie nie zawarto informacji nt. braku komunikatów i ostrzeżeń dot. technologii wnioskowanej, jak również nie podano źródła informacji przedstawionych w Aneksie 13. AKL.

Odpowiedź:

Analizę kliniczną uzupełnioną o informacje nt. braku komunikatów i ostrzeżeń dot. technologii wnioskowanej oraz podano źródła informacji przedstawionych w Aneksie 13 (AKL str. 110-113).

1. *Analiza ekonomiczna nie zawiera modelu elektronicznego (§5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)*

Uzasadnienie:

W dokumentacji do wniosku nie załączono modelu elektronicznego.

Odpowiedź:

W celu uzupełnienia dokumentacji do wniosku dostano model elektroniczny.

1. *Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

Zidentyfikowano niepełne odniesienia w AE:

- *Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the ANCA-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials. doi:10.1136/*
- *PHMR. Utility Litterature Review.; 2018*
- *PHMR. An investigation of the adverse outcomes and resource use associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) and their relationship with glucocorticoid (GC) treatment.*

Nie podano źródła informacji nt. bezpieczeństwa zawartych w aneksie 13. AKL. W APD cytowania pozycji NICE 2021 i NICE 2022 są niejasne

Odpowiedź:

Analizę kliniczną uzupełniono o źródła informacji przedstawionych w Aneksie 13 oraz skorygowano cytowania w APD i AE. W ramach uzupełnienia referencji dostano brakujące publikacje (AKL str. 110-113; APD str. 140-145; AE str. 124-128).

2. *Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

W BIA powołano się na opinie anonimowych ekspertów. Proszę o podanie danych osobowych tych ekspertów.

Odpowiedź:

Dane osobowe ekspertów:

[Redacted area containing personal data of experts]

1. *Dodatkowo proszę również o:*

Uwzględnienie w analizie klinicznej badań opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- *Assmann G., El-Baraa A., Peter K., Ryszard T., Joerg R., Schmidt M., & Lamprecht P. (2024). Avacopan in ANCA-associated vasculitis received intensified induction therapy with cyclophosphamide plus rituximab - retrospective observation two-centre study of 30 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(Supplement 1), 1962. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.2573>.*
- *Wood S., Khan F.A., Aslam A., Mahmood F., Aung Din B.N.R., Tran G., Reddy H., Sultan S., Bissell L.A., Freeston J., Barr A., Ford H., Morgan A.W., Vital E.M., Dunn E., Dass S., Bansal T., Heaney J., & MD Yusof M.Y. (2024). Real world use and outcomes of avacopan for ANCA-associated vasculitis differ from clinical trials: a multicentre UK cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(Supplement 1), 382-383. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.3350>.*

Odpowiedź:

Analizę kliniczną uzupełniono o wyniki z powyższych badań (AKL tabl. 30, tabl. 53)