



Mepolizumab (Nucala®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem hipereozynofilowym

Odpowiedź na pismo OT.423.1.64.2024.16.MR z dnia 15.11.2024 r.

Warszawa, grudzień 2024

healthquest.pl



Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[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.423.1.64.2024.16.MR z dnia 15.11.2024 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

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 eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA). W analizie ekonomicznej (AE) oraz analizie wpływu na budżet (AWB) należy wziąć pod uwagę koszty kwalifikacji do programu, koszt monitorowania leczenia oraz kryteria wyłączenia, w tym w szczególności związane z nieskutecznością leczenia. Należy wskazać, iż zgodnie z protokołem badania wystąpienie zaostrzenia choroby nie skutkowało przerwaniem terapii, tym samym uwzględnione wartości z badania Roufosse 2020 nie powinny stanowi właściwego źródła dla prawdopodobieństwo przerwania leczenia w AWB Wnioskodawcy.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analizy zostały dostosowane do uzgodnionego programu lekowego w zakresie populacji kwalifikującej się do terapii mepolizumabem. Z treści analiz usunięto fragmenty dotyczące eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA). Ponadto, w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty programu lekowego tj. koszt kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania terapii.

Zgodnie z zapisami programu lekowego, przerwanie leczenia następuje w przypadku nieskuteczności leczenia definiowanej jako wystąpienie zaostrzeń choroby przez okres przynajmniej 3 miesięcy w obserwacji 12-miesięcznej. Analiza wpływu na budżet wykazała, że skumulowany czas w zaostrzeniu w przypadku pacjenta leczonego mepolizumabem wynosi 26 dni, co oznacza brak spełnienia warunków wyłączenia z programu lekowego. Konserwatywnie przyjęto zatem, że przerwanie leczenia z powodu zaostrzenia choroby zostanie pominięte w analizie. W związku z powyższym, pod uwagę wzięto jedynie odsetek przerwania leczenia oszacowany na podstawie badania Roufosse 2020, co umożliwiło uwzględnienie zaprzestania terapii z przyczyn innych niż wystąpienie zaostrzenia.

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą. Wszystkie analizy zostały zaktualizowane pod kątem danych wejściowych - wykorzystano aktualne Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (18 września 2024 r.), raport refundacyjny (za okres styczeń-wrzesień 2024 r.) oraz Rozporządzenie MZ z dnia 24 października 2023 roku.

Uwzględniono również aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego Nucala oraz obecną marżę hurtową.

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą. Opis kwerendy przeprowadzonej w bazie bibliograficznej Embase zawierał błąd, a poprzednie wyszukiwanie we wszystkich elektronicznych bazach danych zostało przeprowadzone 05.07.2023 r., zgodnie z informacją zawartą w rozdziale 2.1. W związku z aktualizacją przeglądu, w najnowszej wersji dokumentu nie uwzględniono jednak daty poprzedniego wyszukiwania i przedstawiono jedynie informację o dacie ostatniej aktualizacji przeglądu – 27.11.2024 r.

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą, w wyniku omyłki pisarskiej kryterium wieku pacjentów zostało opisane błędnie. W przeglądzie systematycznym poszukiwano badań obejmujących populację zgodną z populacją wnioskowaną, którą zdefiniowano w uzgodnionym programie lekowym jako populację pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 r.ż.). Opis kryterium został poprawiony w zaktualizowanej wersji dokumentu.

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą. W zaktualizowanej wersji dokumentu proces selekcji badań przedstawiono zgodnie z aktualnie obowiązującym wzorem diagramu PRISMA.

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą. Charakterystyka badania 200622 została uzupełniona o opis hipotezy zerowej (Aneks 9, Tab. 39).

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą. Charakterystyka badania 200622 została uzupełniona o dokładny opis sposobu przypisania uczestników do badanych grup, w tym metody randomizacji i czynników stratyfikujących (Aneks 9, Tab. 39).

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą. Opis punktów końcowych badania 200622 został uzupełniony o wszystkie punkty końcowe, dla których wyniki przedstawiono w odnalezionych publikacjach włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz na stronie clinicaltrials.gov. We wspomnianych źródłach nie odnaleziono wyników dla eksploracyjnych punktów końcowych z badania 200622. Należy jednak zauważyć, że punkty końcowe przedstawione w publikacjach i opisane w dokumencie analizy klinicznej pozwalały na ocenę parametrów najistotniejszych z klinicznego punktu widzenia, odzwierciedlających poprawę bądź pogorszenie stanu zdrowia pacjentów. Statystycznie istotna korzyść w zakresie tych punktów końcowych osiągnięta przy zastosowaniu mepolizumabu stanowi wiarygodną podstawę do wnioskowania o skuteczności leku.

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą. Dokument został uzupełniony o wyniki pochodzące z badania 200622 dotyczące zmiany poziomu eozynofilów we krwi (publikacja Roufousse 2020) przedstawione w postaci tabelarycznej (Rozdział 4.1.7, Tab.16).

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*) definiowany jest jako rzadka i niejednorodna grupa zaburzeń hematologicznych o postępującym i przewlekłym przebiegu, których cechą wspólną jest utrzymująca się hipereozynofilia we krwi obwodowej i/lub występowanie nacieków tkankowych, których konsekwencją jest uszkodzenie narządów. Objawy HES są zróżnicowane i zależą od tego jaki narząd i w jakim stopniu został objęty naciekiem eozynofilowym [APD. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie].

W związku ze złożonym i różnorodnym obrazem klinicznym analizowanej choroby oraz różnym stopniem uszkodzeń narządowych, grupa pacjentów kwalifikujących się do terapii mepolizumabem będzie wysoce heterogeniczna. W obliczu takiej niejednorodności, przypisanie stanom pacjenta uniwersalnego, stałego zestawu wartości użyteczności oraz ilościowa ocena wydłużenia życia chorego obarczone są dużym ryzykiem błędu, co w

konsekwencji może prowadzić do zafałszowania rzeczywistej wartości ekonomicznej leczenia.

Ponadto, należy zwrócić uwagę na fakt, że obecne schematy leczenia HES są zmienne, przy częstym stosowaniu terapii *off label*, co dodatkowo zwiększa niepewność w modelowaniu choroby.

Kwestię modelowania ekonomicznego w przypadku chorób rzadkich rozważano m.in. w Planie dla Chorób Rzadkich z 2021 r. Na podstawie dokumentu można stwierdzić, że w zakresie analizy ekonomicznej należy podkreślić trudności w wiarygodnym oszacowaniu kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), szczególnie w przypadku pierwszego dostępnego leku dopuszczonego do stosowania w chorobie rzadkiej.

Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów.

W przypadku gdy wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z powyższą uwagą. W pierwszej kolejności przeprowadzono aktualizację przeglądu użyteczności z wykorzystaniem dotychczasowej strategii wyszukiwania, jednak przegląd ponownie nie doprowadził do odnalezienia wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Z tego względu zdecydowano się przeprowadzić dodatkowe wyszukiwanie z wykorzystaniem rozszerzonej strategii, pozwalającej na odnalezienie wartości użyteczności uzyskanych m.in. metodą SF-6D lub HUI. Strategię oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w Aneksie 1.

Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, nie są dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§5 ust. 11 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

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 roczny horyzont czasowy jest niewiarygodne.

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).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dwuletni horyzont czasowy przyjęto ze względu na długość okresu refundacji obowiązującego w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku tj. 2 lata.