

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

Uwaga 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).

Wyjaśnienie: Proszę o uwzględnienie aktualnych wytycznych refundacyjnych: *NICE 2024, CDA-AMC 2024, G-BA/IQWiG 2024, HAS 2024, PBAC 2024, SMC 2024* oraz publikacji: *Drucker 2024, Silverberg 2024, Simpson 2024, Yosipovitch 2024, Silverberg 2024a, Alahmadi 2024, Lin 2024, Katoh 2024, Katoh 2024a*.

Ponadto przyjęte przez wnioskodawcę na podstawie Obwieszczenia MZ ceny technologii opcjonalnych mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych cen leków ponoszonych przez płatnika. Należy podkreślić, że prawdopodobną, rzeczywistą cenę leku można oszacować opierając się na dostępnych w domenie publicznej danych przetargowych m.in. platformazakupowa.pl oraz danych przetargowych dla szpitali specjalistycznych. W związku z powyższym analizę należy przeprowadzić również przy uwzględnieniu cen uzyskanych w prowadzonych przetargach.

Odpowiedź 1.

W zaktualizowanej wersji raportu opisano wytyczne refundacyjne oraz wskazane przez Analityków publikacje.

W zaktualizowanej wersji raportu koszty komparatorów oszacowano przy uwzględnieniu cen uzyskanych w przetargach szpitalnych.

Komplet źródeł z uwzględnieniem tych, na podstawie których dokonano uzupełnień w analizach zostaną przedłożone wraz z wersjami 1.1. poszczególnych analiz.

II. W ramach analizy klinicznej

Uwaga 2.

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Proszę o uzupełnienie informacji o liczebności pacjentów i okresach obserwacji we wszystkich tabelach w AKL (np. Tabela 11, tabele dot. oceny bezpieczeństwa) oraz liczebności pacjentów w Tabeli 35. Proszę też o doprecyzowanie informacji dot. omawianych punktów końcowych: np. w Tabeli 11 [REDACTED] w kolumnie 2-giej – proszę o wyjaśnienie, czy omawiana jest średnia zmiana wyniku, czy różnica średnich zmian; w Tabeli 12 proszę o wyjaśnienie oznaczenia n (wskaźnik siły efektu) i podanie informacji, czy [REDACTED] jest określona jako zmiana wyniku; w Tabeli 37 proszę o wyjaśnienie oznaczenia n (adj %) i adj IR [PY=233,3]; w Tabeli 38 proszę o wyjaśnienie oznaczenia adj IR/100 PYR; w Tabeli 41 proszę o zdefiniowanie punktów końcowych – czy podane wartości dotyczą średnich zmian wyniku w ocenianych skalach czy innych.

Proszę także o uzupełnienie legend pod tabelami w AKL.

Odpowiedź 2.

Na prośbę Analityków Agencji doprecyzowano i uzupełniono opisy wyników przedstawionych w formie tabelarycznej w *Analizie klinicznej*.

Uwaga do tabeli 11. [redacted]

Uwaga do tabeli 12. [redacted]

Uwaga do tabeli 41. W trzeciej kolumnie opisano jaki parametr jest prezentowany w danym wierszu, parametry OR i RD wyznacza się w przypadku danych dychotomicznych, zatem wszystkie punkty końcowe, dla których podano wartość RD i/lub OR dotyczą częstości wystąpienia danego zdarzenia. Należy podkreślić, że w tabeli tej zaprezentowano zbiorczo wyniki z całego raportu, a szczegóły można znaleźć w rozdziałach poprzedzających.

Uwaga 3.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej wnioskodawca wskazuje, że w obliczeniach pominięto koszty zdarzeń niepożądanych wskazując, że przeprowadzona w Analizie klinicznej analiza profilu bezpieczeństwa LEB wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Należy podkreślić, że w ramach analizy klinicznej ocenę bezpieczeństwa przedstawiono jedynie względem placebo (PLC). Konieczne jest zatem przedstawienie oceny bezpieczeństwa lebrykizumabu względem pozostałych komparatorów. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego proszę o zestawienie wyników dot. bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Odpowiedź 3.

W ramach uzupełnień w *Analizie klinicznej* zaprezentowano zestawienie wyników dot. bezpieczeństwa porównywanych interwencji, zarówno w oparciu o badania kliniczne dla poszczególnych leków, jak i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych. Prezentowane dane potwierdzają porównywalny profil bezpieczeństwa analizowanych terapii.

W zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej doprecyzowano, że w oparciu o częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem profile bezpieczeństwa lebrykizumabu i komparatorów należy uznać za zbliżone, w związku z czym odstąpiono od oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych. Ponadto trzeba zauważyć, że w populacji chorych poddanych terapii lebrykizumabem w badaniach *ADvantage* i *ADhere* jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia (które potencjalnie mogą powodować generowanie dodatkowych kosztów) notowano w pojedynczych

przypadkach (ok. 2%), podobnie jak w przypadku badań dla komparatorów. W związku z tym uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych i tak miałyby nie tylko pomijalnie mały, ale wręcz nieróżniący wpływ na wyniki analizy.

III. W ramach analizy ekonomicznej

Uwaga 4.

Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono interpretacji wyników przeprowadzonej analizy wrażliwości (AW). Konieczne jest przedstawienie poszerzonej interpretacji wyników AW wraz z określeniem wariantów, które najbardziej wpływają na wyniki analizy ekonomicznej i w jakim stopniu.

Odpowiedź 4.

Należy zauważyć, że w streszczeniu wersji 1.0 analizy ekonomicznej przedstawiono interpretację wyników analizy wrażliwości. Wskazano m.in., że [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W związku z aktualizacją raportu (wynikającą m.in. z nowego progno opłacalności) przeprowadzoną po piśmie w sprawie minimalnych wymagań dokonano ponownej i poszerzonej interpretacji wyników analizy wrażliwości, którą przedstawiono w wersji 1.1 analizy ekonomicznej.

Uwaga 5.

Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- skuteczność poszczególnych inhibitorów JAK obliczono z uwzględnieniem wagi w postaci odsetka dorosłych chorych w wieku poniżej 65 lat z ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego, oszacowano na podstawie danych z duńskiego rejestru chorych na AZS – nie wyjaśniono czy poszukiwano danych polskich;
- nie przedstawiono źródeł założeń dotyczących oszacowania odsetków chorych w poszczególnych stanach odpowiedzi;
- nie przedstawiono wyjaśnienia, czy poszukiwano innych źródeł danych dotyczących prawdopodobieństwa [REDACTED] oraz prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia.

Odpowiedź 5.

W przypadku odsetka dorosłych chorych w wieku poniżej 65 lat z ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego poszukiwano również danych polskich, jednakże takowych nie odnaleziono. W związku z powyższym uwzględniono dane z duńskiego rejestru chorych na AZS, które biorąc pod uwagę bliskość geograficzną Danii, uznano za spójne z charakterystyką polskiej populacji.

Źródła założeń oraz danych dotyczących oszacowania odsetków chorych w poszczególnych stanach odpowiedzi opisano szczegółowo w rozdziale 5.2 analizy ekonomicznej.

Pełny zestaw źródeł danych z uwzględnieniem tych, na podstawie których dokonano uzupełnień w analizach zostaną przedłożone wraz z wersjami 1.1. poszczególnych analiz

W przypadku prawdopodobieństwa [REDAKTOWANE] oraz prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia poszukiwano także innych niż uwzględnione w analizie źródeł danych, jednakże nie odnaleziono takich, które ściśle odpowiadałyby przyjętej strukturze modelu. Należy także zauważyć, iż w ramach analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości tych parametrów celem oceny ich wpływu na wyniki analizy.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet

Uwaga 6.

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy nie przeprowadzono próby oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana została oszacowana na podstawie jednej opinii eksperckiej przedstawionej w ramach AWA Rinvoq. Ponadto do oszacowań wybrano opinię eksperta, który podał najniższą liczebność. Należy również nadmienić, że ekspert podał jedynie informację, że są to dane epidemiologiczne, nie wskazał źródła szacunków. Proszę o uzupełnienia w tym zakresie.

Odpowiedź 6.

Należy zauważyć, iż w oszacowaniach wielkości populacji docelowej z wynikiem EASI ≥ 20 uwzględniono realne dane z polskiej praktyki klinicznej, tj. dane ze Statystyk NFZ za 2022 r., Sprawozdań NFZ za 2023 r. oraz opracowania AWA Dupilumab, w ramach których przedstawiono rzeczywiste historyczne liczby chorych leczonych poszczególnymi technologiami w programie lekowym, do którego dołączyć miałyby wnioskowana technologia. Nie istnieją bardziej wiarygodne dane, które prezentowałyby faktyczny potencjał, kształtowanie się trendów dotyczących liczebności populacji z programu lekowego B.124, które wynikają także z ograniczeń systemowych, powodujących że w praktyce nie jest leczona tak duża liczba chorych, na jaką wskazywałyby np. dane epidemiologiczne. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych, dlatego zrezygnowano z tej drugiej metody. Dodatkowo w związku z aktualnym brakiem refundacji leków w grupie chorych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$, o którą także wnioskuje się w przypadku lebrykizumabu, wielkość tej populacji wyznaczono poprzez wykorzystanie oszacowań populacji docelowej z wynikiem EASI ≥ 20 , które przeskalowano na podstawie danych epidemiologicznych podanych w opinii eksperckiej w opracowaniu AWA Rinvoq (jednakże punktem wyjścia w oszacowaniu tej populacji nadal są dane rzeczywiste z programu lekowego).

Jednocześnie stwierdzenie, że populację obejmującą wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, wykonano na podstawie jednej opinii eksperckiej, jest bardzo dużym uproszczeniem i skrótem myślowym, który nie oddaje stanu faktycznego. Populację tą oszacowano na podstawie szeregu założeń opisanych w rozdziale 2.5.4. dokumentu BIA, a punktem wyjścia do jej wyznaczenia są udziały w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie lekowym (populacji docelowej), której z kolei sposób wyznaczenia przedstawiono pokrótce w poprzednim akapicie. Opinie eksperckie z opracowania AWA Rinvoq są tylko jedną ze składowych przy wyznaczeniu wielkości populacji docelowej, a nie bezpośrednim źródłem oszacowania populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.

Przy wykorzystaniu danych z opracowania AWA Rinvoq wykorzystano opinię jedyne go eksperta, który jednoznacznie wskazał liczebności chorych w podziale na postać umiarkowaną i ciężką choroby oraz w podziale na dorosłych i dzieci w wieku 12-17 lat. Wartości te uwzględniono jedynie do wyznaczenia proporcji liczby chorych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ do liczby chorych z wynikiem $\text{EASI} \geq 20$ w obu grupach wiekowych. Same liczebności bezwzględne z opinii eksperckiej nie miały w tym kontekście znaczenia dla oszacowań wielkości populacji w przedłożonej analizie.

Jednocześnie Wnioskodawca nie jest w stanie wskazać dokładnego źródła epidemiologicznego, z jakiego korzystał ankietowany przez Agencję ekspert, ponieważ o opinię do tego eksperta wnioskował AOTMiT, a nie Wnioskodawca. Ponadto w komentarzu do opracowania AWA Rinvoq wskazano, że szacunki eksperta, które wykorzystano w niniejszej analizie, są zbieżne z szacunkami analityków Agencji w zakresie analizowanego wskazania, zatem uznano je za wiarygodne.

Uwaga 7.

BIA 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).

Wyjaśnienie: Przy podsumowaniu kosztów dla komparatorów (tj. leków stosowanych w ramach PL B.124) nie przedstawiono składowych tych kosztów, jak i nie podano nazw leków. Proszę o ich uzupełnienie.

Odpowiedź 7.

Wnioskodawca nie zgadza się z opinią, iż nie przedstawiono podsumowania składowych kosztów komparatorów. W rozdziale 2.6.2. (Tabela 24) dokumentu BIA zaprezentowano koszty każdego z komparatorów w podziale na cykl leczenia indukcyjnego oraz cykl leczenia podtrzymującego oraz w ich obrębie w podziale na populację dzieci w wieku 12-17 lat oraz dorosłych. Jednoznacznie zaznaczono, że dokładny opis sposobu oszacowania kosztów (w tym kosztu komparatorów, z dawkowaniem oraz źródłem ich cen) znajduje się w rozdziale 6. Analizy ekonomicznej.

W odpowiedzi na uwagę w zaktualizowanej wersji BIA w tabeli z podsumowaniem kosztów dodano nazwy handlowe leków odpowiadających poszczególnym komparatorom.

Uwaga 8.

AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, 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, w szczególności założeń dotyczących

kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Ebglyss osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (m.in. na podstawie założeń dot. PL B.35 dot. leczenia pacjentów z ŁZS). Nie przedstawiono informacji o przeszukaniu alternatywnych źródeł danych, w tym epidemiologicznych. Zasadnym jest przetestowanie dodatkowych scenariuszy rozpowszechnienia leku na podstawie alternatywnych danych.

Proszę także o przetestowanie w ramach analizy wrażliwości alternatywnego wyższego odsetka udziałów LEB w populacji dorosłych z EASI ≥ 20 rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.124 w scenariuszu nowym.

Odpowiedź 8.

Tak jak już opisano szczegółowo w odpowiedzi na uwagę nr 6 w analizie przyjęto, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych, dlatego zrezygnowano z tej drugiej metody. Ograniczenia systemowe powodują, że w praktyce nie jest leczona tak duża liczba chorych, na jaką wskazywałyby dane epidemiologiczne. Jednocześnie trzeba podkreślić, że w oszacowaniu wielkości populacji docelowej wykorzystano proporcję liczby chorych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ do liczby chorych z wynikiem $\text{EASI} \geq 20$ wyznaczoną na podstawie danych epidemiologicznych z opinii eksperckiej. Dane epidemiologiczne zostały zatem pośrednio wykorzystane w obliczeniach.

Należy także zauważyć, że w oszacowaniach populacyjnych testowano wiele alternatywnych scenariuszy rozpowszechnienia wnioskowanej technologii, choćby w ramach obszarów modelowanych jako: „Wariant przejęcia udziałów w populacji chorych z $\text{EASI} \geq 20$ w scenariuszu nowym” czy też „Okres, po którym LEB osiągnie docelowe udziały w populacji rozpoczynających nową linię leczenia z $\text{EASI} \geq 20$ w PL B.124”. Dodatkowo oszacowania populacyjne są wykonywane każdorazowo w 3 wariantach: minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym.

W wersji 1.0 BIA w ramach analizy scenariuszy testowano już alternatywne udziały LEB w populacji dorosłych z $\text{EASI} \geq 20$ rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.124 w ramach obszaru modelowanego jako: „Wariant przejęcia udziałów w populacji chorych z $\text{EASI} \geq 20$ w scenariuszu nowym”. W odpowiedzi na uwagę dołączono kolejny scenariusz testowany w ramach tego obszaru z jeszcze wyższymi odsetkami niż w analizie podstawowej.

V. Wskazanie źródeł danych

Uwaga 9.

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

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować: [REDACTED]

Odpowiedź 9.

Komplet źródeł z uwzględnieniem tych, na podstawie których dokonano uzupełnień w analizach zostaną przedłożone wraz z wersjami 1.1. poszczególnych analiz.

Dodatkowe prośby

Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 w Polsce określona została na kwotę 72 547 PLN. Tym samym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 PLN/QALY, z uwagi na powyższe proszę o zaktualizowanie analizy ekonomicznej względem nowego progu opłacalności.

Odpowiedź

W odpowiedzi na prośbę w zaktualizowanej wersji analizy ekonomicznej uwzględniono nowy próg opłacalności.