

Analiza kliniczna

1) Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stany klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4, ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Analiza kliniczna przedstawia ogólny i skrótowy opis problemu zdrowotnego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), nie przedstawia natomiast informacji na temat objętej proponowanym programem lekowym ciężkiej postaci WZJG, w której nie mogą być stosowane z konkretnych, wymienionych w w/w programie przyczyn konkretne, wymienione technologie i która podlegać mogłaby leczeniu podtrzymującemu. Analiza kliniczna nie zawiera też danych epidemiologicznych odnoszących się do polskiej populacji chorych, którzy mogliby zostać włączeni do proponowanego programu zgodnie z jego zapisami.

Odpowiedź

Odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG) podane są na stronie 33 analizy klinicznej. W treści analizy wyjaśniono, że dane epidemiologiczne dotyczące tej choroby dla polskiej populacji są ograniczone. Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat rzeczywistej liczby pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. W Polsce nie prowadzi się rejestru chorych z WZJG, nie są również dostępne żadne dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia tej choroby w naszym kraju. Podano natomiast dane na temat zapadalności na WZJG w Europie. Na ich podstawie oraz na podstawie liczby osób z populacji generalnej w Polsce, która 31 grudnia 2014 r. wyniosła 38 478 602, obliczono rozpowszechnienie WZJG w Polsce. Liczba osób z powyższym schorzeniem może wynieść około 36 300 (zakres: 923 - 158 532) w przypadku ekstrapolacji danych dotyczących rozpowszechnienia WZJG w innych krajach europejskich do warunków polskich. Dodatkowym źródłem danych na temat liczby pacjentów w Polsce są opinie dwóch ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Wskazali oni, że szacunkowa liczba pacjentów w polskiej populacji wynosi około 40 000 (zakres: 20 000 - 60 000). Wszystkie powyższe informacje zawarto w analizie wpływu na budżet dla produktu Remsima w WZJG.

2) Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4, ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Analiza kliniczna jako komparator wskazuje m.in. na najlepszą opiekę podtrzymującą, nie podaje natomiast jakie technologie w leczeniu WZJG zdefiniowanego zapisami proponowanego programu lekowego mogą składać się na przedmiotową opiekę i w jaki sposób, i na jakim poziomie są finansowane w Polsce.

Odpowiedź

Dane dotyczące wyboru komparatorów zawarto na stronach 34 i 35 analizy klinicznej dotyczącej oceny zastosowania produktu Remsima w terapii WZJG. Dokonując wyboru komparatorów kierowano się międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi leczenia choroby oraz informacjami odnośnie polskiej

praktyki klinicznej stosowanej w analizowanym wskazaniu. Według wytycznych NICE zalecane jest stosowanie **infliksymabu, adalimumabu i golimumabu**. Adalimumab w okresie przygotowywania analiz HTA dla Remsima w terapii WZJG (sierpień 2015 rok) nie był zarejestrowany ani refundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu w związku z czym został wykluczony z puli potencjalnych komparatorów. Z kolei **golimumab** mimo posiadanej rejestracji w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie stanowi komparatora dla zastosowania infliksymabu ze względu na brak (sierpień 2015 rok) finansowania w analizowanym wskazaniu jak również ze względu na brak zastosowania w praktyce klinicznej w Polsce w analizowanym wskazaniu. W sierpniu 2015 roku na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku w ramach programu lekowego B.55 – Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) finansowany był wyłącznie infliksymab (produkt leczniczy Inflectra[®], Remicade[®] i Remsima[®]). Dla wnioskowanej technologii (leczenie podtrzymujące od zakończenia indukcji remisji/odpowiedzi do zakończenia 12 miesięcy od 1. dawki) komparatorami są:

- standardowa terapia nie uwzględniająca podawania leków biologicznych,
- lub ponowne podawanie leków biologicznych w sytuacji nawrotu choroby (istniejący program nie wyklucza kilkukrotnego podawania IFX w indukcji).

W/w porównanie można traktować jako porównanie infliksymabu w indukcji vs. Remsima w indukcji i podtrzymaniu do 12. miesiąca, przy uwzględnieniu kilkukrotnego stosowania IFX w obydwu grupach w przypadku nawrotu. Skraca się to do porównania wpływu na efekty przedłużenia stosowania IFX do 12 miesiąca. U pacjentów z analizowanej populacji w Polsce możliwe jest w chwili obecnej zastosowanie leczenia infliksymabem w ramach indukcji, przeprowadzenie kolektomii lub zastosowanie kolejnych prób leczenia z wykorzystaniem standardowej terapii (niebiologicznej). W przypadku okresu obejmującego samo leczenie podtrzymujące w grupie badanej możliwe są wyłącznie dwie ostatnie opcje, przy czym zabieg kolektomii należy traktować jako ostateczną terapię ratunkową i nie przeprowadza się jej u pacjentów, u których możliwe są inne formy leczenia. Kolektomia, przy braku innych opcji leczenia, może zostać przeprowadzona zarówno w trakcie leczenia biologicznego jak i podczas standardowej terapii, ale nie może stanowić komparatora dla leczenia podtrzymującego, gdyż leczenie podtrzymujące wymaga stwierdzenia odpowiedzi na infliksymab na etapie indukcji. Dostępne dowody naukowe świadczą, że stosowanie infliksymabu w analizowanym wskazaniu w miejsce placebo zmniejsza częstotliwość i/lub przedłuża okres do konieczności przeprowadzenia kolektomii wśród pacjentów z analizowanej populacji, modyfikując strukturę leczenia standardowego tych pacjentów.

Tym samym w ramach opracowania uwzględniono zabieg kolektomii, jako efekt zastosowania leczenia biologicznego, a nie jako komparator. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku problemu decyzyjnego obejmującego ocenę stosowania leków biologicznych zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym, zabieg kolektomii teoretycznie można zaliczyć do grona komparatorów. W przypadku terapii sterydami (budezonid, prednizon, prednizolon) w wyniku przeszukiwania baz danych

nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z powyższymi lekami sterydowymi. Poza tym, jednym z punktów końcowych uwzględnionych w analizie była remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów. Tak jak w przypadku kolektomii, terapia kortykosteroidami jest w tym przypadku efektem zastosowania leczenia biologicznego.

3) Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych spełniającego kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4, ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wg schematu PICOS analizy klinicznej populacja określona została jako „chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (w wieku ponad 18 lat)”, przy czym wniosek refundacyjny, jako wskazanie, w którym lek ma być refundowany, podaje bardziej zawężoną populację: „leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia”. Dodatkowo, proponowany program lekowy wprowadza kolejne zawężenia populacji, tj. objęte nim mają być osoby dorosłe z WZJG w postaci ciężkiej, w której nie mogą być stosowane z konkretnych, wymienionych w w/w programie przyczyn konkretne, wymienione technologie. Zauważyć przy tym należy, że analiza kliniczna przedstawia wyniki łącznie dla postaci umiarkowanej i ciężkiej WZJG i właściwie nie odnosi się do wymogów proponowanego programu lekowego w zakresie definicji populacji docelowej.

Odpowiedź

W wyniku przeglądu baz danych nie odnaleziono badań spełniających ściśle wymagane kryteria włączenia odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu, dlatego do analizy włączono badania dotyczące populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej, czyli dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy. Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących tylko i wyłącznie populacji z ciężką postacią WZJG, w odnalezionych i przytoczonych badaniach podawano łącznie wyniki dla chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

4) Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową przeprowadzoną technikami minimalizacji kosztów oraz kosztów-użyteczności. Nie zostało jednak zaznaczone, którą z tych technik należy uznać za nadrzędną (par. 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź

W związku z ograniczeniami modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów) oraz możliwością ponownego, kilkukrotnego włączenia pacjenta z analizowanej populacji do programu lekowego w chwili obecnej, co może przełożyć się na brak różnic w sumarycznych, długoterminowych efektach klinicznych między podawaniem leku biologicznego w cyklach 12-tygodniowych (tylko indukcja) i

jednorocznych (indukcja i podtrzymanie), zdecydowano się na przeprowadzenie równoległe analizy minimalizacji kosztów.

Wykorzystanie w analizie ekonomicznej którejkolwiek techniki analitycznej obarczone jest pewną dozą niepewności wnioskowania odnośnie opłacalności stosowania produktu Remsima w WZJG. Uwzględnienie obu technik pozwala w optymalnie szerokim zakresie, przy zachowaniu wiarygodności wniosków, ocenić porównywane technologie lekowe pod kątem ekonomicznym. W opinii autorów analizy wyniki obu technik powinny być brane pod uwagę, jednak w przypadku konieczności wyboru jednej z nich, analiza kosztów-efektywności z latami życia skorygowanymi o jakość, może być bardziej odpowiednia.

5) Oszacowania, o których mowa w par. 5 ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej, gdyż w części analizy podstawowej przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów horyzont czasowy wynosi rok w ramieniu interwencji i 4 lata w przypadku komparatora. Taki horyzont nie pozwala na uwzględnienie wszystkich kosztów porównywanych interwencji (par. 5 ust. 11 Rozporządzenia)

Odpowiedź

W przypadku pominięcia ewentualnych różnic w efektach zdrowotnych ocenianych interwencji, horyzontem właściwym dla analizy jest okres aktywnego leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków biologicznych. Poprzez "aktywne leczenie" należy rozumieć okres samej terapii, z wykluczeniem interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami, tj. od zakończenia leczenia w programie do wystąpienia nawrotu choroby i ponownego włączenia do programu. W przypadku ocenianej interwencji rozpatrywano aktywne stosowanie leku w programie przez 12 miesięcy (1 cykl leczenia w ramach proponowanego programu lekowego). W przypadku komparatora uwzględniono około 4,35 12.-tygodniowych cykli indukcji w ramach istniejącego programu lekowego z uwzględnieniem rocznych interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami indukcji, co odpowiada 12 miesiącom aktywnego leczenia.

Zgodnie z założeniami wariantu analizy ekonomicznej uwzględniającej analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną, koszty i efekty zdrowotne obserwowane w okresach pomiędzy poszczególnymi cyklami nieprzerwanego leczenia w programie nie różnią się pomiędzy interwencjami (znoszą się), stąd przyjęty horyzont czasowy, definiowany jako okres aktywnego leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji, spełnia kryteria horyzontu czasowego właściwego dla przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

6) Analiza wpływu na budżet (...) nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (par. 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Analiza wnioskodawcy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

ponoszonych na leczenie indukcyjne pacjentów z WZJG, natomiast nie uwzględnia leczenia podtrzymującego, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

Odpowiedź

W chwili obecnej infliksymab finansowany jest w ramach programu lekowego wyłącznie w indukcji remisji WZJG. Nie są dostępne dane na temat jego finansowania w ramach leczenia podtrzymującego. Teoretycznie istnieje obecnie możliwość stosowania infliksymabu w ramach leczenia podtrzymującego WZJG i rozliczania go w ramach JGP, ale wszyscy eksperci uczestniczący w przeprowadzonym badaniu kwestionariuszowym wskazali, że powyższa praktyka nie jest stosowana w ich ośrodkach. W związku z powyższym nie uzyskano informacji jakiej populacji pacjentów powyższy sposób rozliczania może dotyczyć oraz w ramach której grupy rozliczane jest podawanie infliksymabu w analizowanym wskazaniu. Tym samym nie było możliwe oszacowanie aktualnych kosztów stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym WZJG.

Nie są dostępne żadne informacje pozwalające określić skalę wykorzystania leków biologicznych podawanych w ramach JGP, ani czy rzeczywiście takie postępowanie jest akceptowane przez poszczególne oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia. Opierając się na opinii ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym można przypuszczać, że wysokość aktualnych wydatków przeznaczonych na leczenie podtrzymujące lekiem biologicznym rozliczanym w ramach JGP wynosi 0 zł (brak rozliczania leków biologicznych w leczeniu podtrzymującym WZJG w ramach JGP). Żaden lek biologiczny nie jest bezpośrednio finansowany w leczeniu podtrzymującym WZJG, stąd bezpośrednie wydatki na leczenie podtrzymujące wynoszą w chwili obecnej 0 zł.

7) Analiza wpływu na budżet (...) nie zawiera wskazania źródła informacji dla odsetka pacjentów z postacią umiarkowaną choroby (35,3%) wśród pacjentów z postacią umiarkowaną lub ciężką WZJG (par. 8 ust 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź

Źródłem danych dla powyższej wartości jest publikacja: Stonnington CM, Phillips SF, Melton III LJ, et al. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. Gut, 1987, 28, 402-409 (referencja [138] analizy BIA)

W tabeli 4 (str. 406) powyższej publikacji znajdują się dane dotyczące częstości występowania WZJG w zależności od stopnia nasilenia. Wskazano, że wśród 34 osób z umiarkowaną do ciężką postacią WZJG, postać umiarkowaną ma 12 osób, tj. 35,3% (=12/34).

Dodatkowe

8) Ponadto wnioskodawca nie przeprowadził porównania z dodatkowym komparatorem jakim jest infliksymab. Jak wynika z projektu programu lekowego oraz opinii eksperta klinicznego, uwzględnionej w analizach wnioskodawcy infliksymab jest obecnie stosowany i rozliczany w ramach JGP w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG. W związku z czym zdaniem AOTMiT niniejsze świadczenie

powinno znaleźć się w przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizach HTA dla leku Remsima jako jeden z komparatorów.

Odpowiedź

Stosowanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym WJZG w ramach JGP jest teoretycznie możliwe, jednak żaden z ekspertów uczestniczących w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego nie spotkał się z takim finansowaniem leczenia w praktyce. Brak jest informacji odnośnie ewentualnej liczby pacjentów leczonych infliksymabem w ramach JGP w Polsce. Nie wiadomo również w ramach której grupy JGP takie leczenie mogłoby być rozliczane. W związku z brakiem możliwości określenia kosztu ww. leczenia oraz brakiem danych odnośnie zastosowania tego leczenia w praktyce klinicznej, nie zostało ono zaliczone do grona komparatorów dla ocenianej interwencji.

9) Jednocześnie proszę o ustosunkowanie się do zapisu zawartego w projekcie programu lekowego odnośnie punktacji w skali Mayo. Wg opisu projektu programu kwalifikują się do niego pacjenci z ciężką postacią choroby, natomiast skala umożliwia włączenie do niego pacjentów z oceną >6 pkt w skali Mayo. Zgodnie z interpretacją tej skali pacjenci z ciężką postacią choroby mają od 9 do 12 pkt a z umiarkowaną od 5 do 8 pkt.

Odpowiedź

Projekt programu lekowego oparto na opisie istniejącego programu lekowego. Modyfikacja polegała wyłącznie na dodaniu aspektów związanych z leczeniem podtrzymującym przeprowadzanym od zakończenia etapu indukcji do 12. miesiąca od pierwszej dawki leku.