



P. Dyr Wysocinski
22.10.2016 2 up. Perese

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.15.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Otezla (apremilast) , tabl. powł. 30 mg, 56 szt., kod EAN 5909991202200, tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg), kod EAN 5909991202194. Wnioskowane wskazanie: Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Marcin Broduicki

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

gestem pracownikiem Celgene Sp. z o.o.

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK! 21.10.2016 MBrudnili

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
1. Str. 10 (akapit 2, 3, 5) 2. Rozdział 4.1.1 (Tabela 12); 3. Str. 32 (dodatkowe ograniczenia, punkt 2); 4. Str. 52 (Tabela 34) 5. Str. 63 (Rozdział 5.4) 6. Str. 83 7. Str. 84	<p><u>Uwagi AOTMiT:</u></p> <p>W odniesieniu do analizy klinicznej: "Agencja podtrzymuje, że w zależności od subpopulacji najbardziej odpowiednim komparatorem dla apremilastu wydaje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w przypadku chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej stosowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia ŁZS – terapia biologiczna TF-alfa" 2) w przypadku chorych, u których LMPCh i terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane – BSC" <p>W odniesieniu do analizy ekonomicznej:</p> <p>„Złożona dokumentacja nie pozwala na ocenę efektywności kosztowej leku dla:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chorych, u których zastosowano wcześniej terapię co najmniej jednym/dwoma LMPCh (stosowanymi w monoterapii lub w ramach terapii kombinowanej); w tym chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego, ale jeszcze nie objętych leczeniem w programie; 2) w przypadku chorych, u których LMPCh i terapie biologiczne (...) nie są tolerowane (dot. LMPCh) albo są przeciwwskazane” <p>„Dodatkowo w przedstawionej analizie, która zdaje się odnosić do chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia ŁZS”</p> <p>Tabela dotycząca kryteriów włączenia (populacja): „Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh, wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi”</p> <p>„Populacja uwzględniona w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy to dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh, wcześniej, nieleczeni lekami biologicznymi”</p> <p>„Aktywnym komparatorem dla apremilastu w przypadku chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, jest terapia biologiczna TNF-alfa (...)”.</p> <p>„Natomiast wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo dla porównania z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem biologicznym TNF-alfa (...) u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania spełniających kryteria włączenia do programu leczenia ŁZS” • z BSC u chorych, u których LMPCh i terapie biologiczne (...) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane”

	<p>„Skuteczność kliniczna apremilastu zaimplementowana do modelu ekonomicznego dotyczy populacji znacznie szerszej (...). W związku z powyższym wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych, pozwalających na ocenę kosztowej efektywności apremilastu dla porównania z :</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem biologicznym TNF-alfa (...) u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCH nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania spełniających kryteria włączenia do programu leczenia ŁZS” • z BSC u chorych, u których LMPCH i terapie biologiczne (...) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane” <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Pierwotny wniosek refundacyjny definiował wskazanie refundacyjne dla apremilastu jako: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH), lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCH, uprzednio nie leczonych lekami biologicznymi”.</p> <p>Pismem minimalnych wymagań odniesiono się do braków formalnych załączonego do wniosku raportu HTA. Zarzuty dotyczyły między innymi nieuwzględnienia w analizach porównania apremilastu z LMPCH i BSC. Zarzuty te pojawiły się w związku z możliwością wyodrębnienia z wnioskowanej populacji chorych subpopulacji, w których możliwe jest inne leczenie niż biologiczne (LMPCH i BSC).</p> <p>W związku z powyższymi uwagami uzgodniono nowe brzmienie wskazania refundacyjnego i przekazano Agencji komplet dokumentacji refundacyjnej, właściwy dla nowego brzmienia wskazania (wersja 1.2 raportu):</p> <p>“Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi”.</p> <p>Opublikowany dokument AWA istotnie odnosi się do dokumentacji w wersji 1.2 (a więc wersja finalna po zmianach brzmienia wskazania) jednakże większość uwag Agencji dotyczy dokumentacji przedkładanej pierwotnie dla niezmienionego wskazania refundacyjnego. Nieaktualne uwagi, o których mowa powyżej dotyczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • subpopulacji chorych z nietolerancją LMPCH; • subpopulacji chorych, którzy otrzymali 2 LMPCH, kwalifikują się już do programu lekowego, ale mogą być również leczeni kolejnym LMPCH; <p>Uwagi przedstawione na stronie 10 są niezasadne i nie stanowią o ograniczeniach raportu HTA dla apremilastu, ponieważ nie odnoszą się do wersji dokumentacji 1.2. Są one zatem nieadekwatne i nie stanowią o ograniczeniach raportu HTA dla apremilastu.</p> <p>Porównanie z BSC w subpopulacji chorych, którzy nie kwalifikują się do programu lekowego, nie zostało przeprowadzone. Przyczyną takiego postępowania była niewielka potencjalna liczebność populacji spełniającej takie kryteria oraz brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania ze względu na brak wyodrębnienia takiej populacji w badaniach włączonych. Nie ma podstaw do wykluczenia z decyzji refundacyjnej rozważanej subpopulacji. Ponadto, jak sami analitycy AOTMiT zauważyli, NICE, IQWiG oraz CADTH uznały za komparator leki biologiczne, ale nie BSC.</p>
Str. 25, Tabela 11	<p><u>Uwagi AOTMiT:</u></p> <p>„aktywnym komparatorem dla apremilastu w przypadku chorych z ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej 2 lekami przeciwreumatycznymi</p>

	<p><i>modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi, jest terapia biologiczna TNF-alfa”</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Na wniosek MZ PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. uwzględniono leki biologiczne jako komparatory dla apremilastu, scharakteryzowano je i przedstawiono wyniki dla takiego porównania. Zatem uwaga o nieuwzględnieniu leków biologicznych jako komparatorów jest niezasadna.</p> <p>Jednocześnie podtrzymano wybór placebo jako komparatora ze względu na założenie analizy zgodnie z którym apremilast będzie stanowił nową, dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie funkcjonującej ścieżce leczenia chorych na ŁZS, co implikuje porównanie w ramach analizy dwóch ścieżek terapeutycznych i jednocześnie wyklucza istnienie jakiegokolwiek komparatora dla apremilastu:</p> <p>aktualnej: LMPCh → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC nowej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu: LMPCh → apremilast → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC</p> <p>Istotnym jest, iż wyniki metaanalizy sieciowej dotyczą chorych uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi, w związku z czym nie odnosi się ona do innych podgrup chorych uczestniczących w badaniach PALACE 1-3.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące porównania apremilastu względem leków biologicznych w populacji określonej we wniosku refundacyjnym.</p>
Str. 26, Tabela 12	<p><u>Uwaga AOTMiT:</u></p> <p><u>Uwagi dotyczące populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>„Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh, wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi”.</i> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>W analizie weryfikacyjnej przytoczono kryterium włączenia dla populacji pochodzące z nieaktualnej wersji dokumentu (wersja 1.2 nie odnosi się do chorych, u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh).</p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>„Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym i we wniosku o objęcie refundacją nie są zgodne. Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym jest szersza niż ta, w której wnioskowany lek będzie finansowany”</i> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Polska praktyka kliniczna nie jest w pełni zgodna z badaniami klinicznymi uwzględnionym w przeglądzie systematycznym i we wniosku o objęcie refundacją. Badania kliniczne odpowiadają wytycznym leczenia ŁZS oraz zapisom zawartym w ChPL. Należy zaznaczyć, że stanowią one aktualnie najlepszy dostępny materiał dowodowy.</p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>„Ponadto w badaniach PALACE 1-3 uczestniczyli pacjenci leczeni uprzednio lekami biologicznymi, tym samym kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy nie są zgodne z kryteriami włączenia do badań”</i> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Kryterium włączenia dla populacji w AKL Wnioskodawcy (wersja 1.2) brzmi inaczej niż to zostało przytoczone w AWA („Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh.”), zatem uwaga jest niezasadna.</p>

	<p>Przy tym należy zauważyć, że w badaniach PALACE 1-3 w istocie uczestniczyli również chorzy uprzednio leczeni lekami biologicznymi, jednak w ramach analizy klinicznej przedstawiono dane dla subpopulacji chorych uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi, a wyniki dla pełnej populacji uczestników tych badań jedynie dodatkowo, w celu kompleksowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa apremilastu.</p> <p><u>Uwaga dotycząca komparatora:</u> <i>"Uwzględniając usytuowanie apremilastu w schemacie terapeutycznym oraz aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na ŁZS, istnieje aktywny, refundowany ze środków publicznych komparator dla apremilastu (m.in. leki biologiczne TNF-alfa)"</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Leki biologiczne zostały uwzględnione jako komparatory na prośbę MZ. Opisano je i przeprowadzono odpowiednie porównania. Uwaga niezasadna.</p> <p><u>Uwaga dotycząca punktów końcowych:</u> <i>"w przeglądzie nie uwzględniono innych punktów końcowych oceniających kryteria dermatologiczne, m.in.: BSA (ang. Body Surface Area) – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą; DLQI (ang. Dermatology Quality Index) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych"</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA punkty końcowe analizowane na podstawie badań PALACE 1-3 są odpowiednie do oceny skuteczności leczenia w analizowanym wskazaniu. Na podstawie tych badań stopień nasilenia zmian łuszczykowych oceniono za pomocą skali PASI.</p> <p>Dodatkowo warto zauważyć, że parametr DLQI był stosowany w ocenie skuteczności apremilastu w leczeniu łuszczycy (badania ESTEEM 1 i ESTEEM 2).</p>
<p>Str. 27 Rozdział 4.1.2 (ostatni akapit)</p>	<p><u>Uwagi AOTMiT:</u></p> <p><i>"...odnaleziono publikację pełnotekstową Edwards 2016 do badania PALACE 3"</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Badanie Edwards 2016 (pełny tekst badania PALACE 3) zostało opublikowane 20 stycznia 2016 r. i zostało włączone w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wykonawcę raportu. Zatem niezasadna jest uwaga o odnalezieniu tej publikacji przez Analityków AOTMiT.</p>
<p>Str. 32 (dodatkowe ograniczenia)</p>	<p><u>Uwagi AOTMiT:</u></p> <p><u>Punkt 1:</u> <i>"Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano uprzednio standardową terapię (pacjenci mogli być uprzednio leczeni ≥ 1 LMPCh) i/lub leczenie biologiczne (na przykład w badaniu PALACE 1 41 (24,4%) pacjentów stosowało uprzednio leczenie biologiczne). Ponadto w badaniu uczestniczyli również pacjenci nieleczeni LMPCh oraz nieleczeni lekami biologicznymi. Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu w populacji wnioskowanej".</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u></p> <p>Kryteria włączenia chorych do badań PALACE to :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PALACE 1: obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów pomimo stosowania uprzednio standardowej terapii LMPCh i/lub leczenia biologicznego lub konkurencyjnej terapii LMPCh; • PALACE 2: obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów oraz zastosowanie uprzednio terapii LMPCh; • PALACE 3: obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów oraz zastosowanie uprzednio konwencjonalnych LMPCh i/lub leczenia biologicznego. <p>Nie ma podstaw do stwierdzenia, iż w badaniach włączonych uczestniczyli chorzy uprzednio nieleczeni LMPCh. Populację docelową stanowili chorzy uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi, co oznacza, że w badaniu musiałaby brać udział również grupa chorych, którzy</p>

nie byli poddani ani terapii LMPCh ani leczeniu lekami biologicznymi, co wydaje się być mało prawdopodobne.

Brak pełnej zgodności populacji leczonej w ramach badań klinicznych (PALACE 1-3) z wnioskowaną populacją jest związany z faktem, że w Polskiej praktyce klinicznej stosuje się leki przy ograniczeniach wynikających z zapisów zawartych w programie lekowym ŁZS, co nie jest zgodne z praktyką kliniczną na świecie. Badania kliniczne odpowiadają wytycznym leczenia ŁZS oraz zapisom ChPL. nie zaś polskiej praktyce klinicznej. Jest to pewne ograniczenie, jednak nie wydaje się mieć ono dużego wpływu na wyniki analizy.

Punkt 2:

"Populacja uwzględniona w kryteriach włączenia (...) to dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh"

Odpowiedź:

Powołano się ponownie na nieaktualną wersję wskazania refundacyjnego, odnoszącego się do chorych, u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh.

Punkt 3:

"Brak badań bezpośrednio porównujących apremilast z aktywną terapią lekami biologicznymi lub LMPCh oraz z BSC, (...). Dodatkowo patrz ograniczenia wskazane przez AOTMiT dot. wyboru komparatora przez wnioskodawcę – rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Odpowiedź:

Wyjaśnienie dotyczące braku porównania apremilastu względem BSC przedstawiono wcześniej.

Punkt 4:

"W badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) faza kontrolowana placebo wyniosła 24 tyg. Jednocześnie należy podkreślić, że część chorych z grupy placebo w 16 tygodniu trwania badania została przeniesiona do grupy pacjentów otrzymujących apremilast 20 mg lub 30 mg. Biorąc pod uwagę charakter ŁZS, tj. choroba przewlekła czas trwania niniejszego horyzontu wydaje się zbyt krótki. Ponadto zgodnie z ChPL w pierwszych 24 tygodniach obserwuje się najwyższą skuteczność. Wyniki dla dłuższego horyzontu mogłyby być gorsze".

Odpowiedź:

Istotnym jest, iż chorzy z grupy placebo zostali w 16 tygodniu przeniesieni do grup przyjmujących apremilast z powodu braku poprawy o co najmniej 20% (uznani zostali za chorych bez odpowiedzi na leczenie). Chorzy przyjmujący apremilast kontynuowali tę terapię i prawdopodobnie efekty leczenia w okresie obserwacji powyżej 16 tygodnia byłyby lepsze, gdyby nie fakt dołączenia do tej grupy chorych z grupy placebo. Należy również podkreślić, iż przeniesienie chorych w 16 tygodniu było opisane w protokole badania.

Punkt 6:

"Badanie PALACE 2 nie zostało opublikowane, jest dostępne wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego".

Odpowiedź:

Badanie PALACE 2 opublikowano w pełnym tekście w The Journal of Rheumatology we wrześniu 2016 roku (nie zostało wskazane jako odnalezione w przeprowadzonym przez Agencję wyszukiwaniu sprawdzającym). Data ostatniego przeszukania baz to 10.02.2016 r. Wyszukiwanie było aktualne w dniu złożeniu wniosku refundacyjnego. Wyniki przedstawione w pełnym tekście badania pokrywają się z wynikami z abstraktu konferencyjnego włączonego do AKL⁶.

Punkt 7:

⁶ Cutolo M., Myerson G.E., Fleischmann R.M., A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial, J Rheumatol. 2016 Sep;43(9):1724-34

„(...) w przeglądzie nie uwzględniono innych punktów kocowych oceniających kryteria dermatologiczne, m.in. BSA (...) oraz DLQI (...)”

Odpowiedź:

Jak wspomniano powyżej, punkty końcowe BSA oraz DLQI nie były przedmiotem oceny w badaniach PALACE 1-3 (dotyczą objawów łuszczycy i w takich badaniach dla apremilastu były analizowane). Ocenę objawów dermatologicznych przeprowadzono na podstawie skali PASI, odnoszącej się do oceny nasilenia zmian łuszczycowych. Skala ta zalecana przez The British Society for Rheumatology⁷.

„Ponadto w terapii pacjentów z ŁZS, częstą praktyką jest stosowanie badań radiograficznych służących do oceny stopnia uszkodzenia stawów. W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy brak ww. punktu końcowego”

Odpowiedź:

Obecnie trwają badania kliniczne dla apremilastu w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W tym wskazaniu wykorzystywane są punkty końcowe związane z badaniami radiograficznymi. natomiast w ŁZS, które jest chorobą mniej agresywną jeżeli chodzi o zajęcie stawów niż RZS, skupiono się na ocenie objawów i związanej z nimi niepełnosprawności i jakości życia.

„(...) punkty końcowe takie jak PsARC, MCID i HAQ-DI”

Odpowiedź:

MCID (ang. *minimal clinically important difference*) nie jest punktem końcowym. Jest to najmniejsza istotna klinicznie różnica. Dane takie przedstawiono dla skali HAQ-DI (HAQ-DI $\geq 0,13$ i oraz HAQ-DI $\geq 0,30$)

Punkt 8:

„Jednym z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu PALACE 1-3 była odpowiedź ACR20/50/70. Skala odpowiedzi wg ACR powstała jako narzędzie służące do oceny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie jest jasne jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie efekt leczenia u pacjentów z ŁZS”

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi EMA, dotyczącymi przeprowadzania badań klinicznych u chorych na ŁZS, zmodyfikowane kryteria oceny ACR są odpowiednie do oceny aktywności tej choroby. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf)

W badaniach PALACE 1 oraz PALACE 3 podano informację o zastosowaniu zmodyfikowanych kryteriów zgodnie z wytycznymi EMA.

Punkt 9:

„Według AOTMiT oraz NICE odpowiedź ACR50 jest bardziej istotnym klinicznie wynikiem”.

Odpowiedź:

Analiza przeprowadzona w populacji chorych uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy APR i placebo w czasie 16 tygodni zarówno dla ACR20, jak i ACR50. Ponadto, zgodnie z powyżej wskazanymi wytycznymi EMA, wybór ACR20 jako pierwszorzędowego punktu końcowego i ustanowienie ACR50 i ACR70 drugorzędowymi punktami końcowymi jest zasadne.

Punkt 10:

„W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano przeżycia całkowitego. Warto mieć na uwadze, że według EULAR 2015 głównym celem leczenia w ŁZS jest maksymalizacja jakości życia poprzez kontrolę objawów, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, normalizacji funkcjonowania i życia społecznego oraz zniesienie stanu zapalnego. Stosowanie leczenia w ŁZS powinno być naceLOWANE na osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby. W badaniach nie oceniano zarówno remisji jak i niskiej aktywności choroby definiowanych w wytycznych EULAR 2015..”

⁷ The British Society for Rheumatology 2012 guidelines for the treatment of psoriatic arthritis with biologics

	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA efekty zdrowotne poddane analizie dotyczą zarówno jakości życia, jak również kontroli objawów choroby.</p> <p>Punkt 11: <i>„Na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych, podmiot odpowiedzialny uznał, że apremilast ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż inhibitory TNF-alfa. Nie odnaleziono żadnych wyraźnych/istotnych dowodów wskazujących, że apremilast miał korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Ponadto firma proponuje zastosowanie apremilastu poprzez dodanie go przed inhibitorami TF-alfa, w ramach sekwencji terapii i tym samym cięższe działania niepożądane inhibitorów TNF-alfa nie zmniejszą się przez dodawanie do sekwencji leczenia kolejnego leku, w tym przypadku apremilastu”.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Działania niepożądane leków biologicznych nie zmniejszą się w wyniku wprowadzenia apremilastu do sekwencji leczenia chorych. Poprzez wprowadzenie apremilastu do praktyki klinicznej przed rozpoczęciem terapii biologicznej odroczone zostanie moment rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi i tym samym odroczone w czasie zostanie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych charakterystycznych dla tych leków oraz przyczynić się pośrednio do poprawy jakości życia chorych oraz redukcji kosztów związanych z działaniami podejmowanymi na celu wyeliminowanie skutków ich występowania. Szczególnie istotna wydaje się być możliwość odroczenia w czasie ryzyka wystąpienia zaburzeń serca oraz zaburzeń naczyniowych, które często występują u chorych poddanych terapii inhibitorami TNF-alfa, natomiast nie pojawiają się u chorych leczonych apremilastem. Nie bez znaczenia jest również doustna forma podania leku, która całkowicie eliminuje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją.</p>
<p>str. 34 (dodatkowe ograniczenia) oraz str. 60 (rozdział 5.3.2.)</p>	<p>Uwagi AOTMiT:</p> <p>Punkt 1: <i>„Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej wnioskodawcy (zarówno badania porównujące apremilast, jak i leki biologiczne z placebo) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do metaanalizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano/nie zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh i/lub leczenie biologiczne. Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu względem leczenia biologicznego w populacji wnioskowanej, tj.: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Do metaanalizy sieciowej zostały włączone dane dla populacji chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi i zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi dla etapu III przeglądu systematycznego – leczeni wcześniej LMPCH.</p> <p>Punkt 2: <i>”Ze względu na brak szczegółowych danych nt. metodologii metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę oraz wątpliwy sposób jej przeprowadzenia, jak i sposób przedstawienia wyników (zestawienie średnich i mediany dla poszczególnych punktów końcowych bez wyszczególnienia okresu obserwacji), wnioskowanie na jej podstawie jest ograniczone”.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Metodyka metaanalizy sieciowej została szczegółowo przedstawiona w rozdziale 6.7.1 analizy klinicznej. Dane dotyczące okresu obserwacji zostały przedstawione dla każdego z analizowanych punktów końcowych w tabelach zawierających dane wejściowe wykorzystane w modelu.</p>
<p>Rozdział 5.2.1. str. 53</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p>

	<p>„Wyniki analizy ekonomicznej nie dotyczą populacji wnioskowanej tj.: «aktywne tłuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi».</p> <p>Skuteczność kliniczna apremilastu zaimplementowana do modelu ekonomicznego dotyczy populacji znacznie szerszej tzn.: aktywne tłuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie jednym LMPCh.”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Prawdą jest, iż populacja chorych włączona do badań klinicznych PALACE 1-3 jest szersza od populacji wnioskowanej, co zostało szczegółowo wyjaśnione w odpowiedzi na uwagi do analizy klinicznej (patrz str.26 tabela 12. AWA, strona 6. niniejszego dokumentu). Skuteczność kliniczna została określona na chorych uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi (biologic-naive), u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh (≥ 1 a nie $=1$). Stąd wskazana przez analityków AOTMiT populacja, dla której jakoby określono skuteczność kliniczną apremilastu w modelu stanowi różnicę pomiędzy populacją, dla której rzeczywiście określono skuteczność kliniczną zastosowaną w modelu a populacją opisaną we wniosku.</p>
<p>Rozdział 5.2.3. str. 56.</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>Parametr, którego zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) sekwencja leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita) to:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skala HAQ na cykl u chorych leczonych BSC (...) • Horyzont czasowy analizy (...) • Alternatywna funkcja mapująca użyteczność (...). <p>Odpowiedź:</p> <p>Należy podkreślić, że zmiana wartości 13 spośród 14 parametrów i 10 spośród 12 testowanych scenariuszy w analizie wrażliwości nie powoduje zmiany wnioskowania (zmiany z interwencji opłacalnej na nieopłacalną). Wynik taki należy interpretować jako świadczący o dużej stabilności uzyskiwanych wyników i pewności uzyskiwanych oszacowań. Ponadto analiza probabilistyczna (analiza wielokierunkowa umożliwiająca jednoczesną zmianę wartości wszystkich kluczowych parametrów) pokazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania wyniku poniżej progu opłacalności wynosi 83% (wariant z RSS). Jest to wynik niezwykle korzystny.</p>
<p>Rozdział 5.2.3. str. 56.</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>W przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 40 lat do długości zgodnej z horyzontem badań klinicznych PALACE 1-3, z interwencji (skuteczniejszej i droższej) sekwencja leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR staje się interwencją (mniej skuteczną i tańszą).</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Wykonywanie kalkulacji dla okresu zgodnego z badaniem klinicznym jest w rozpatrywanym przypadku niezasadne i nie prowadzi do podniesienia wartości merytorycznej na potrzeby wnioskowania odnośnie opłacalności APR. Jest tak, ponieważ nie jest możliwa prawidłowa interpretacja wyników takiej analizy. W okresie badania klinicznego nie ujawniają się wszystkie różnice między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. W szczególności większość chorych w tak zdefiniowanym horyzoncie czasowym nie przechodzi pełnej dostępnej ścieżki leczenia – w wynikach obliczeń własnych Agencji dla okresu 2 lat (rozdział 5.3.4. str. 62.) nie jest obserwowalna korzyść zdrowotna z</p>

	<p>wydłużenia możliwej ścieżki terapeutycznej. Dowodzi to braku możliwości poprawnej interpretacji tych oszacowań. Wnioskodawca przedstawił oszacowanie wyników analizy dla horyzontu czasowego właściwego dla okresu badań klinicznych PALACE 1-3 jedynie w związku z uwagą zawartą w Piśmie OT.4350.15.2016.TI_JC.10 (niezgodność przedłożonych analiz względem wymagań), zaznaczając, że interpretacja tych wyników jest niezasadna.</p> <p>Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM 2009 (oraz AOTMiT 2016) w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Wydłużenie obecnej ścieżki leczenia w rozważanym problemie zdrowotnym o APR generować będzie wyniki i koszty ujawniające się w ciągu całego życia chorego. Nawet w przypadku zakończeniu stosowania APR odsunięte w czasie zostaje podanie leków biologicznych, co w sposób istotny wpływa na zmianę generowanych kosztów i wyników zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim, ponieważ chory podlega leczeniu aż do momentu wystąpienia zgonu.</p>
<p>Rozdział 5.3. Tabela 34., wiersz 2., str. 56-57</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>„Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh (pacjenci mogli być uprzednio leczeni ≥ 1 LMPCh) i/lub leczenie biologiczne)...”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Dowody istnieją (badania PALACE 1-3), lecz da się je wskazać dla populacji szerszej, stosującej wcześniejsze leczenie LMPCh (≥ 1), uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi (biologic-naive).</p>
<p>Rozdział 5.3. Tabela 34., str. 57-58</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? TAK/NIE</i></p> <p><i>TAK – Wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W modelu ekonomicznym dla preparatu Otezla stosowanego w ŁZS ocenianym przez NICE (TA372) oraz w analizie ekonomicznej Rodgers 2011 przyjęto również 40 letni horyzont czasowy.</i></p> <p><i>NIE – Stałe w czasie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie APR oraz niemodyfikowalny pierwszy okres leczenia powoduje, że spośród pacjentów rozpoczynających leczenie apremilastem po 26, 65 i 130 cyklach (po 2, 5 i 10 latach leczenia) nadal otrzymuje lek odpowiednio 33,6%, 19,9% i 8% pacjentów. Przyjęcie stałego w czasie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie apremilastem w 40 letnim horyzoncie czasowym na podstawie wyników 16 tygodniowej obserwacji bez uwzględnienia spadku skuteczności w trakcie leczenia czy przynajmniej testowania takiej możliwości w ramach analizy wrażliwości znacznie obniża wiarygodność wyników analizy ekonomicznej. W obliczeniach własnych CADTH Common Drug Review (CDR) cele zminimalizowania niepewności założenia utrzymania się efektu leczenia apremilastem w długim horyzoncie czasowym, skrócił horyzont analizy do 10 lat.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Kwestia ekstrapolacji wyników badania klinicznego i ocena jej wiarygodności to odrębny aspekt analizy względem wyboru właściwego horyzontu czasowego. W rozważanym przypadku w kwestii horyzontu czasowego mamy do czynienia z sytuacją jednoznaczną. Horyzont powinien być dożywotny – jest to zgodne z wytycznymi HTA oraz zostało zwalidowane przez NICE.</p> <p>Stwierdzenie, że w analizie nie uwzględniono spadku skuteczności jest stwierdzeniem nieprecyzyjnym i mylącym. W analizie mamy oczywiście do czynienia ze spadkiem</p>

	<p>skuteczności, jest to spadek stały, na poziomie wyznaczonym w okresie 16 tygodniowej obserwacji. Ponadto należy zauważyć, że w przypadku leczenia ŁZS skuteczność leczenia najczęściej cechuje się następującą zależnością: w początkowym okresie terapii znaczny odsetek chorych nie odpowiada na leczenie, w kolejnych okresach odpowiedź zaczyna stopniowo wygasać. W rozważanym przypadku w kolejnych okresach modelowania przyjmowano skuteczność leku na podstawie początkowych 16 tygodni obserwacji, a więc uwzględniając brak odpowiedzi znacznego odsetka chorych w początkowym okresie. Uwzględniając fakt, że w dalszym modelowaniu skuteczności mamy do czynienia z grupą chorych, która odpowiedziała na leczenie należy oczekiwać niższego spadku skuteczności niż w ciągu pierwszych 16 tygodni. W związku z powyższym przyjęte rozwiązanie w zakresie ekstrapolacji wyników skuteczności należy uznać za konserwatywne.</p> <p>Ponadto Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości dla okresu 10 lat, a więc analogicznego jak w przypadku obliczeń własnych CADTH, w związku z czym uwaga Agencji jest niezasadna. Dodatkowo, zgodnie z uwagą zawartą w Piśmie OT.4350.15.2016.TI_JC.10 (niezgodność przedłożonych analiz względem wymagań) Wnioskodawca wykonał kalkulacje dla horyzontu właściwego dla okresu badań klinicznych PALACE 1-3.</p>
<p>Rozdział 5.3.1. str. 58</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>„W opinii analityków Agencji model jest tylko częściowo dostosowany do sposobu finansowania terapii biologicznych w Polsce. Głównym ograniczeniem jest brak implementacji zapisów programu lekowego, dotyczącego czasu leczenia terapią biologiczną w ramach programu ŁZS....”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Nie jest możliwe, aby model ekonomiczny był w pełni dostosowany do polskiej praktyki klinicznej. W tym przypadku model ekonomiczny nie uwzględnia możliwości dyskontynuacji leczenia chorych w programie z powodu „małej aktywności choroby” utrzymującej się nieprzerwanie przez 6 miesięcy ponieważ chorzy mają możliwość ponownego włączenia do programu w późniejszym okresie (w związku z zaostrzeniem choroby) przez co zwiększony odsetek dyskontynuacji spowodowany uwzględnieniem tych chorych jest neutralizowany przez odsetek chorych powracających do programu na lek, który wywołał „małą aktywność choroby”. Poza tym taki sposób zakończenia leczenia w programie jest możliwy w obu rozpatrywanych ścieżkach terapeutycznych (w sekwencji z APR jak i w sekwencji bez APR), przez co działa drugi mechanizm neutralizujący wpływ tego zjawiska na wyniki analizy.</p>
<p>Rozdział 5.3.1. str. 59</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC nie w pełni odpowiada kryteriom odpowiedzi na leczenie w ramach programu lekowego ŁZS....”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Różnica polega na tym, iż adekwatna odpowiedź na leczenie zdefiniowana w programie lekowym polega na zmniejszeniu o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszeniu w skali Likerta (skala od 0 do 5) o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza. W kryterium PsARC zastosowanym do oceny skuteczności klinicznej apremilastu i leków biologicznych zmniejszenie o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby odnosi się do oceny chorego lub lekarza (kryterium łagodniejsze). Wynika z tego, że nie wszyscy chorzy z odpowiedzią PsARC uzyskują adekwatną odpowiedź na leczenie zdefiniowaną w programie. Ogranicza to chorym dostęp do leczenia biologicznego. Jest to bariera wprowadzona zapisami programu lekowego. Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi przeprowadzenia badań klinicznych z udziałem chorych z ŁZS, PsARC jest uważany za punkt końcowy specyficzny dla oceny ŁZS.</p>

<p>Rozdział 5.3.2., str. 60</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>Podstawowym elementem modelu ekonomicznego jest przyjęcie następującego założenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jakość życia pacjentów odpowiadających na leczenie nie ulega zmianie i utrzymuje się aż do zakończenia leczenia;</i> • <i>W przypadku przejścia na leczenie BSC, pacjent uzyskuje wartości jakości życia taką, jak przed rozpoczęciem całej sekwencji leczenia (wartość bazowa), a następnie wartość ta systematycznie spada (wzrost wartości HAQ-DI)</i> <p><i>Takie założenie było akceptowane przez NICE ale tylko w przypadku leczenia inhibitorami TNF-alfa w ŁZS, posiadającymi potwierdzone badaniem radiograficznym hamowanie progresji choroby oraz potwierdzoną skuteczność praktyczną w odróżnieniu od posiadającego odrębny mechanizm działania apremilastu. W związku z powyższym NICE w obliczeniach własnych przyjął założenie o częściowej progresji wartości HAQ-DI u pacjentów leczonych apremilastem (połowa wartości przyjętej dla BSC). Zastrzeżenia NICE dotyczyły także przyjęcia stałego spadku jakości życia u pacjentów leczonych BSC. Zgodnie z sugestią NICE należałoby zaimplementować u tych pacjentów możliwość odpowiedzi na leczenie, równą odpowiedzi raportowanej dla placebo w badaniach dla apremilastu lub TNF-alfa.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Przyjęcia założenia o progresji wartości HAQ-DI u chorych odpowiadających na leczenie apremilastem jest nieuzasadniona w świetle długoterminowych wyników w ocenie jakości życia u chorych stosujących apremilast w sposób ciągły. Zgodnie z publikacją <i>Zhang 2015⁸</i> w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę w skali HAQ-DI w grupie stosującej APR w dawce 30 mg bid niż w przypadku chorych otrzymujących PLC. Następnie przedstawiono wyniki w 52 tygodniu oraz w 104 tygodniu w skali HAQ-DI dla chorych kontynuujących leczenie apremilastem w tej samej dawce. Autorzy publikacji dowodzą, że chorzy nie doświadczają stopniowego pogorszenia stanu zdrowia mierzonego wskaźnikiem HAQ-DI, przeciwnie, obserwowana jest utrzymująca się w czasie poprawa w stosunku do wartości początkowej, a w większości przypadków średnie zmiany wartości wskaźnika przekraczają wartości progowe minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID). NICE odnosząc się do analizy wnioskodawcy nie dysponował wynikami APR w 104 tygodniu.</p> <p>Z kolei zastosowanie wyników skuteczności klinicznej raportowanej dla placebo dla pacjentów leczonych BSC po wyczerpaniu wszystkich możliwości aktywnego leczenia jest nieuprawnione z uwagi na rozbieżności w okresach przyjmowania BSC w ścieżce leczenia pomiędzy badaniami klinicznymi dla apremilastu i leków biologicznych a modelem ekonomicznym. Odpowiedź na leczenie wyodrębniona z badań klinicznych dla placebo dotyczy chorych, którzy w późniejszym okresie mają możliwość stosowania aktywnego leczenia w postaci apremilastu lub leków biologicznych. Leczenie BSC w modelu ekonomicznym jest przypisane chorym, którzy utracili odpowiedź na leczenie po zastosowaniu wszystkich dostępnych opcji aktywnego leczenia ŁZS. Są to chorzy w zaawansowanym stadium choroby, charakteryzujący się minimalnym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie LMPCh.</p>
<p>Rozdział 5.3.2., str. 61</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>„W analizie ekonomicznej Certolizumab pegol w terapii tłuszczycowego zapalenia stawów...”</i></p> <p>Odpowiedź:</p>

⁸ Zhang F., Clancy Z., Li S. i in., Long-Term Impact of Apremilast on Physical Function in Patients with Psoriatic Arthritis Using the HAQ-DI Assessment, *Ann Rheum Dis* 2015;74:1168

	<p>Przyjęcie kosztu podania na poziomie 0 PLN od drugiego podania nie zmienia wnioskowania z analizy CUA. Koszt ten jest ponoszony w obu porównywanych sekwencjach w podobnym stopniu.</p> <p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>Wnioskodawca nieprawidłowo oszacował koszt rozliczenia substancji infliksymab, zakładając w modelu rozliczenie do pełnych opakowań (przyjęte założenie: „SPC Remicade; Based on the assumption that vials cannot be shared”) co jest niezgodne z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne/lekowe (Zarządzenie Nr 66/2016/DGL / 85/2015 DGL Prezesa NFZ). Zgodnie z wyżej przywołanym zarządzeniem świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, natomiast niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Wyliczony koszt substancji infliksymab oszacowano na podstawie komunikatów DGL. W ten sposób określono koszt leku zgodnie z jego rzeczywistym zużyciem. W związku z tym należy zauważyć, że wycena odnosi się tylko do wykorzystanych części postaci leku.</p> <p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>„W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. obniżeniu znacznemu uległ limit finansowania dla preparatów zawierających etanercept...”.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Na dzień złożenia wniosku, którym był 31 maja br. przytoczone dane kosztowe nie były dostępne.</p> <p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>„Analitycy Agencji sprawdzili aktualność kosztów leków biologicznych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy poprzez przeprowadzenie odpowiednich obliczeń...”.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Na dzień złożenia wniosku dane, którymi posługują się analitycy Agencji do aktualizacji wyceny leków biologicznych nie były dostępne.</p> <p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>„Dodatkowo NICE (TA 372) stwierdził, że odpowiednim źródłem danych dla masy ciała powinna być publikacja Rodgers 2011...”.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>W analizie wrażliwości testowano parametr masy ciała wykorzystując wartość z publikacji Rodgers 2011. Zmiana tego parametru nie miała wpływu na wynik analizy podstawowej (jedynym lekiem dawkowanym w odniesieniu do masy ciała jest infliksymab, który został uwzględniony w analizie wrażliwości).</p>
<p>Rozdział 5.3.4., Tabela 36., str. 62 (oraz Rozdział 5.4. str. 63/64.)</p>	<p>Obliczenia własne AOTMiT:</p> <p><i>Analitycy Agencji przeprowadzili szacowanie kontrolne oraz aktualizujące, które opisane zostały poniżej. W związku z ograniczeniami wymienionymi w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu” przyjęto w obliczeniach własnych następujące założenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • (...)

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Skrócono horyzont czasowy analizy do 2 lat w celu zminimalizowania efektu leczenia BSC;</i> <p>Odpowiedź:</p> <p>Agencja wykonała obliczenia własne przyjmując horyzont 2, 5, 10 i 40 letni. Oszacowania dla horyzontu 2 i 5 letniego przedstawiają niższy wynik zdrowotny dla wydłużonej ścieżki leczenia chorych (poprzez dodanie apremilastu przed leczeniem biologicznym) względem ścieżki obecnej wskazując na brak korzyści dla chorego, w związku z udostępnieniem dodatkowej opcji terapeutycznej. Zostało to zakwestionowane przez NICE i stanowi argument przemawiający za zasadnością prezentacji wyników analizy jedynie w dożywotnim horyzoncie czasowym. Nadrzędnym celem analizy jest wskazanie uzysku zdrowotnego związanego z wydłużeniem obecnej ścieżki leczenia. Zbyt krótki horyzont czasowy, niepozwalający na pokazanie tych korzyści w sposób oczywisty musi być niezasadny.</p> <p>ŁZS jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż dwa lata. Zwiększony efekt terapeutyczny polega na wydłużeniu ścieżki leczenia o możliwość stosowania apremilastu przed leczeniem biologicznym. W tak krótkim horyzoncie czasowym analizy nie istnieje możliwość zaobserwowania korzystnego oddziaływania wszystkich terapii stosowanych w sekwencji leczenia ŁZS. Najbardziej odpowiedni dla choroby, której wpływ leczenia na życie i funkcjonowanie pacjenta ujawnia się w ciągu całego jego życia jest horyzont dożywotni, co zostało uznane przez samych analityków Agencji za słuszne („Wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W modelu ekonomicznym dla preparatu Otezla stosowanego w ŁZS ocenianym przez NICE (TA372) oraz w analizie ekonomicznej Rodgers 2011 przyjęto również 40 letni horyzont czasowy”). Przyjęcie dożywotniego horyzontu analizy ponadto stoi w zgodzie z wytycznymi Agencji AOTMiT 2009 i AOTMiT 2016 oraz zostało uznane za zasadne przez NICE.</p>
<p>Rozdział 6.3. tabela 42., str. 69.</p>	<p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję testowano wpływ założenia o stosowaniu apremilastu u 100% pacjentów populacji docelowej w scenariuszu nowym. Powyższe założenie zostało przyjęte przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>W analizie ekonomicznej nie jest możliwym przyjmowanie założeń odnośnie udziałów w rynku technologii wnioskowanej. Porównuje się technologię wnioskowaną (po prostu technologię wnioskowaną) z komparatorem. W związku z powyższym uwaga Agencji jest niezrozumiała.</p> <p>Rozdział 6.3.1., str. 70. (oraz rozdział 6.3. tabela 42. wiersz 1, str. 69.)</p> <p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>„Wątpliwości Agencji budzi założenie wnioskodawcy o oszacowaniu populacji docelowej na podstawie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego ...”.</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Nadrzędnym celem analizy było pokazanie skutków finansowych związanych z wydłużeniem obecnej ścieżki terapeutycznej, którą stosują chorzy w rozpatrywanej populacji docelowej (dodanie apremilastu przed leki biologiczne). W związku z tym w analizie skupiono się na standardzie leczenia chorych w rozważanej populacji, który określony jest programem lekowym. W analizie przyjęto, że odsetek chorych, niekwalifikujący się do leczenia w programie lekowym jest pomijalny i nie ma decydującego wpływu na wyniki analizy.</p> <p>Rozdział 6.3.1., str. 70. (oraz rozdział 6.3. tabela 42., str. 69.)</p> <p>Uwaga AOTMiT:</p>

	<p>Na podstawie wyników analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazano, że refundacja apremilastu spowoduje zmiany w rynku leków, zmniejszając udziały leczenia biologicznego w analizowanym horyzoncie czasowym, co wskazuje na zasadność uznania leczenia biologicznego jako technologii alternatywnej dla apremilastu.</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Powyższy fakt świadczy jedynie o odsunięciu w czasie zastosowania leków biologicznych, co będzie miało miejsce w przypadku rozpoczęcia refundacji apremilastu przed zastosowaniem leków biologicznych.</p> <p>Uwaga AOTMiT:</p> <p><i>„Jako ograniczenie analizy wpływu na budżet należy również uznać nieuwzględnienie przez wnioskodawcę możliwości stosowania apremilastu w skojarzeniu z lekami LMPCh...”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Uwzględnienie kosztu ponoszonego w związku ze stosowaniem LMPCh w skojarzeniu z APR nie wpływa na wnioskowanie z analizy. Jednoczesny brak przyjęcia w kosztach możliwości stosowania LMPCh wraz z lekami biologicznymi redukuje znacznie ten wpływ i sprawia, iż analiza przyjmuje spójną postać, a dodatkowy koszt nie jest wyróżniony w żadnej z porównywanych sekwencji. Należy również zwrócić uwagę, iż koszt stosowania LMPCh jest niewielki w stosunku do kosztu APR i leków biologicznych.</p>
--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁹

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer*	Uwagi

⁹ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

