

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
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 wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.1.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku: Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”

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 przesać 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 AOTMiT<sup>2</sup>.

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup> – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

GERALD MARTIN WALIGORA

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

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu<sup>5</sup>:

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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym 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 spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą 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.

JESTEM PRACOWNIKIEM ABBVIE

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ

15.03.2018 [podpis]

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.1., str. 24	Odnosnie komentarza Agencji „Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia w AKL jedynie publikacji pełnotekstowych”. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r., „W uzasadnionych sytuacjach dopuszcza się możliwość uwzględnienia w analizie klinicznej nieopublikowanych danych odnoszących się do efektywności eksperymentalnej lub praktycznej”. W niniejszej analizie nie stwierdzono konieczności włączenia danych nieopublikowanych. Publikacje pełnotekstowe stanowią źródło informacji o najwyższej jakości.
Rozdział 4.1.1., str. 24	Agencja wskazała, iż w przypadku populacji z RZS „jako potencjalny komparator można uznać również MTX w monoterapii”. Zgodnie z wytycznymi leczenia RZS, po niepowodzeniu pierwszego leku z grupy csDMARDs, należy zmienić lek na inny z tej grupy lub zastosować terapię skojarzoną. Biorąc pod uwagę, iż populacja docelowa dla ADA w rozpatrywanym wskazaniu dotyczy chorych po niepowodzeniu terapii metotreksatem, zdecydowano, iż komparatorem dla ADA w analizowanej populacji chorych powinien być m.in. metotreksat stosowany w skojarzeniu z innym lekiem z grupy csDMARDs, a nie MTX stosowany w monoterapii.
Rozdział 4.1.3.1., str. 31 oraz Rozdział 4.1.4., str. 33	„Populacje pacjentów z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy są szersze niż populacja docelowa ocenianego PL”. W analizie zwrócono uwagę na rozbieżności między charakterystyką chorych włączonych do badań względem populacji uwzględnionej w ramach projektu Programu lekowego. Należy podkreślić, iż w kryteria PL umożliwiają włączenie do programu ograniczonej subpopulacji chorych, dla której odnalezienie wysokiej jakości danych okazało się niemożliwe. W związku z tym, w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane. W przypadku tak szczegółowo scharakteryzowanej subpopulacji należy się liczyć z ograniczeniami, jednak w pierwszej kolejności należy mieć na uwadze niezaspokojone potrzeby zdrowotne w tej grupie chorych. Podobną opinię przedstawili eksperci kliniczni AOTMiT, którzy wskazywali na bardzo ograniczone możliwości terapeutyczne. W przypadku RZS, należy także podkreślić, iż anti-TNF są zalecane w wytycznych już od umiarkowanej postaci choroby. Z tego powodu populacja w badaniach obejmuje najczęściej chorych od umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby (najczęściej bez wyodrębniania podgrup chorych z umiarkowaną i ciężką postacią). Natomiast w ramach proponowanego PL wnioskowane wskazanie dotyczy tylko chorych z umiarkowaną postacią choroby, przez co wyodrębnienie tak zdefiniowanej populacji z badań jest ograniczone.
Rozdział 13., str. 92	Odnosnie komentarza Agencji „W przedstawionych strategiach wyszukiwania nie przedstawiono liczby odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend)”. Wytyczne AOTMiT z 2016 r. nie precyzują terminu poszczególnego zapytania (kwerendy). W rozdziale 7.3. analizy wnioskodawcy dla MIZS i rozdziale 7.2 analizy dla RZS przedstawiono strategię wyszukiwania w bazach głównych, wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań. W strategii tej zastosowano złożone zapytania, uwzględniające synonimy dla wnioskowanej populacji i interwencji i odpowiadające poszczególnym zapytaniom wyniki wyszukiwania.
Rozdział 5.3.1 Str. 64, 65	„W związku z faktem, że w badaniu tym nie podano wartości liczbowych dla punktów końcowych uwzględnionych w modelu, wykorzystano dane dotyczące skuteczności uzyskane dla populacji ERA. Biorąc pod uwagę powyższe oraz wyniki AKL przedstawione dla populacji z ERA (wykazano różnice istotne statystycznie w skuteczności oraz nie wykazano takich różnic w bezpieczeństwie), zastanawiające są efekty zdrowotne oszacowane w AE wnioskodawcy, które są wyższe w populacji nMIZS niż ERA. Tym samym wyniki analizy dla nMIZS uznano za wysoce niepewne.”  W analizie wskazano, iż model ekonomiczny zbudowano biorąc pod uwagę wyniki skuteczności dostępne dla populacji ERA w badaniu <i>Burgos-Vargas 2015</i> , co stanowi

ograniczenie modelowania dla subpopulacji nMIZSTR.  
Efekty zdrowotne oszacowane w analizie ekonomicznej są wyższe w populacji nMIZS w stosunku do populacji ERA ze względu na różnicę w długości horyzontu czasowego (wiek rozpoczęcia leczenia nMIZS - 6 lat, wiek rozpoczęcia leczenia ERA – 2 lata).

*„Komparatory dla wnioskowanej subpopulacji wybrano za badaniami klinicznymi, tj. metotreksat i sulfasalazyna dla podgrupy ERA oraz metotreksat dla podgrupy nMIZSTR. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem do subpopulacji nMIZS kwalifikują się pacjenci od 2 r. ż. Natomiast w ChPL Ebetrexat, Metex, Methofill, Namaxir podano, że „nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat z uwagi na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji”. Do badania włączano Ramanan 2017 włączano w prawdzie pacjentów od 2 r.ż., jednak ostatecznie średnia wieku pacjentów wynosiła 9(+4) lat. W związku z czym wydaje się, że dla tej podgrupy wiekowej powinno się wybrać inny komparator niż metotreksat.”*

Jako komparator w populacji ERA uwzględniono MTX oraz SSZ na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (do badania włączano chorych od 2 roku życia). W ChPL Humira® stosowanie MTX nie jest niedozwolone u chorych poniżej 3 roku życia, a jedynie wskazano, że „nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci poniżej 3 lat z uwagi na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji”. Należy zaznaczyć, że warunkiem otrzymania przez chorych ADA jest wcześniejsza terapia MTX. Jeżeli więc chory z pewnych przyczyn, w tym z powodu wieku, nie będzie mógł otrzymać MTX, to tym bardziej nie będzie mógł otrzymać ADA. I odwrotnie, jeżeli chory poniżej 3 roku życia już zastosował MTX – spełniając tym samym kryterium kwalifikacji do terapii ADA - to MTX będzie mógł stanowić komparator dla ADA. Warto również podkreślić, iż populacja chorych poniżej 3 lat jest stosunkowo niewielka na tle łącznej wnioskowanej populacji.

*„Skrócenie horyzontu czasowego do ok 2 lat powodowało największy wzrost ICUR w analizie wrażliwości i zmianę wnioskowania – oceniana technologia przestała być opłacalna.”*

*„Skrócenie horyzontu czasowego do ok 18 miesięcy powodowało jeden z największych wzrostów ICUR w analizie wrażliwości”*

Warianty analizy przedstawiające wyniki odpowiednio w horyzoncie 2 letnim i 18 miesięcznym zostały przedstawiony jedynie ze względu na pojawiające się w dokumentach AWA uwagi Agencji w tym zakresie (Agencja oceniając raportu HTA standardowo wskazuje na potrzebę kalkulacji takiego wariantu, a w sytuacji braku takiej kalkulacji wykonuje obliczenia własne). Należy jednak podkreślić, że wyniki takich wariantów nie są interpretowalne, ponieważ nie występuje w nich współmierności poniesionych kosztów i osiągniętych wyników zdrowotnych. W szczególności ujawnione są wszystkie koszty związane z zastosowaniem wnioskowanej technologii medycznej, natomiast nie są ujawnione wszystkie efekty zdrowotne. Jest to więc wariant skrajnie konserwatywny i nie powinien stanowić podstaw do wnioskowania odnośnie opłacalności zastosowania technologii medycznej w rozważanym wskazaniu.

*„W analizie wnioskodawcy założono, że pacjenci sami podają sobie metotreksat (zarówno w ramach, jak i poza programem). Natomiast w ChPL Metex, Methofill, Namaxir poinformowano, że „podanie produktu leczniczego powinien rutynowo wykonywać personel medyczny. Jeśli dopuszczalne w danej sytuacji klinicznej, lekarz prowadzący leczenie w określonych przypadkach może zlecić samodzielne podskórne podawanie produktu leczniczego przez pacjenta.” Tym samym oprócz przyjętego przez wnioskodawcę założenia, powinno się rozważyć także inne, uwzględniające koszt podania metotreksatu”*

Uwzględniono możliwość podania MTX samodzielnie – w obu ramionach. Zgodnie z Charakterystyką produktu lekowego Ebetrexat® chory przed rozpoczęciem przyjmowania leku powinien zostać poinformowany, że produkt leczniczy należy stosować raz w tygodniu, a nie codziennie. Zapisy te świadczą o tym, że lek jest przeznaczony do

	<p>samodzielnego aplikowania przez pacjentów. W związku z tym nie uwzględniono innych wariantów w analizie wrażliwości. Warto podkreślić, iż ewentualny koszt podania MTX jest niski i występuje w obydwu porównywanych interwencjach.</p> <p><i>„Warto mieć na uwadze, że w sytuacji podawania produktu Humira w warunkach domowych, NFZ płaci za wydane leki, a nie za faktycznie zużyte mg substancji czynnej. Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że ok 30-60% pacjentów z MIZS może otrzymywać ADA w warunkach domowych. Tym samym koszty ADA ponoszone przez płatnika publicznego wzrosną.”</i></p> <p>W analizie zastosowano spójne podejście w zakresie kosztu podania leku oraz zużywanych mg substancji czynnej. Uwzględniono, że lek jest każdorazowo podawany w ramach świadczenia, w związku z czym NFZ płaci za mg substancji czynnej. Przy uwzględnieniu podawania leku Humira w warunkach domowych NFZ płaci za wydane leki, a nie rzeczywiste zużycie mg leku. Należy przy tym podkreślić, iż jednocześnie NFZ nie ponosi wówczas kosztów podania leku Humira, które uwzględniono w analizie. Niemniej jednak ze względu na brak danych o skali możliwości dokonywania wstrzykiwań leku <i>Humira</i><sup>®</sup> samodzielnie przez chorego na MIZS, nie uwzględniono takiej sytuacji w ramach żadnego wariantu niniejszej analizy. Należy podkreślić przy tym, iż w ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wariant, w którym niewykorzystane części fiołki leku są utylizowane.</p>
<p>Rozdział 6.3 Str. 74, 76 Rozdział 6.3.1 Str. 77</p>	<p><i>„Trudno ocenić czy liczebność populacji pacjentów, w której Humira będzie stosowana odzwierciedla stan faktyczny. Jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał znacznie wyższą liczbę chorych, u których technologia miałaby być zastosowana w porównaniu do populacji pacjentów stosujących technologię w scenariuszu nowym wskazanej przez wnioskodawcę (rozdz 6.3.1.), co może świadczyć o niedoszacowaniu populacji przez wnioskodawcę. Natomiast, warto też zaznaczyć, że populacja w analizie wnioskodawcy nie ogranicza populacji pod względem niepowodzenia leczenia <math>\geq 2</math> csDMARDs”</i></p> <p>Populację docelową oszacowano przy uwzględnieniu najlepszych dostępnych danych (dane publikowane). Należy podkreślić, iż liczby chorych na ERA i nMIZS wskazane w AWA przez obu ekspertów są rozbieżne, więc oszacowania przedstawione w analizie nie mogą pokrywać się z obydwoma rozbieżnymi odpowiedziami ekspertów klinicznych jednocześnie. Konserwatywnie założono, że wnioskowana technologia przyjmie 100% rynku w II roku refundacji, co jest dość szybkim tempem.</p> <p><i>„Dodatkowo wnioskodawca wskazał w AWB, że wśród uwzględnionych w analizie kosztów znajduje się „koszt przepisania i podania leków”. Natomiast w modelu elektronicznym szacowane są wyłącznie koszty podania leków.”</i></p> <p>Koszt podania i przepisania leku Humira tożsamy jest z kosztem podania leku (to jest ten sam koszt nieprecyzyjnie opisany w innym miejscu w raporcie).</p>
<p>Rozdział 5.3., Tabela 39., str. 63</p>	<p><i>„W analizie wnioskodawcy przedstawiono mało wiarygodne uzasadnienie wyboru metody szacowania użyteczności oparte na przypuszczeniu autorów AE wnioskodawcy (bez wskazania żadnego źródła danych)”</i></p> <p><u>Powyzsze zdanie nie jest prawdziwe</u>, metoda szacowania użyteczności pochodzi z badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego analiz do oceny jakości życia wykonanego zgodnie z przepisami <i>Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań</i>. Wybór badania uwzględnionego w analizie uzasadniono w dokumencie <i>Analizy ekonomicznej</i>. Szerszych wyjaśnień udzielono w odpowiedzi na uwagę z rozdziału 5.3.1. str. 65-66 (następny komentarz).</p>
<p>Rozdział 5.3.1., str. 65-66</p>	<p><i>„W analizie wnioskodawcy uwzględniono 4 z 19 przedstawionych metod oszacowania użyteczności stanów zdrowia. Jedną z nich zastosowano w analizie podstawowej, ponieważ miała najniższe nachylenie (współczynnik kierunkowy) EQ-5D względem DAS28 spośród najczęstszych 10 metod, które jak podano w AE wnioskodawcy można przypuszczać, że charakteryzują się „największym prawdopodobieństwem odwzorowania prawdziwej zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28”. W AE wnioskodawcy nie podano źródła danych w oparciu, o które wysnuto takie przypuszczenie”</i></p>

Cytowane fragmenty są wnioskami, postawionymi w oparciu o analizę danych z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia. Wynikiem analizy było wybranie wskazanego zestawu użyteczności.

DAS 28 jest surogatowym istotnym klinicznie punktem końcowym, który zastosowano w badaniach klinicznych do oceny nasilenia objawów RZS. Ponadto program lekowy dopuszcza stosowanie poziomu DAS 28 jako kryterium kwalifikacji i zakończenia leczenia. W związku z tym, stany zdrowia w modelu ekonomicznym zdefiniowano za pomocą skali DAS 28 i przeprowadzono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań umożliwiających przyporządkowanie użyteczności do wartości DAS 28.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji zawierających 19 metod umożliwiających przyporządkowanie użyteczności do stanów zdrowia. Następnie przeprowadzono szczegółową analizę tych publikacji opisaną w dokumencie *Analizy ekonomicznej* na stronach 38-41. W wyniku niniejszej analizy zaobserwowano, że odnalezione publikacje znacznie różnią się pod względem metodyki i sposobu prezentacji wyników, jak również stwierdzono, że niektóre z odnalezionych metod są bardziej precyzyjne od pozostałych. Wyodrębniono 4 grupy publikacji ze względu na sposób prezentacji relacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28:

1. *Badania, w których przedstawiono oszacowania parametrów regresji DAS 28 na EQ-5D,*
2. *Badania, w których przedstawiono użyteczności w stanach zdrowia: remisja, niska, umiarkowana oraz wysoka aktywność choroby,*
3. *Badania, w których przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28,*
4. *Badania, w których dokonano równoległych pomiarów EQ-5D oraz DAS 28.*

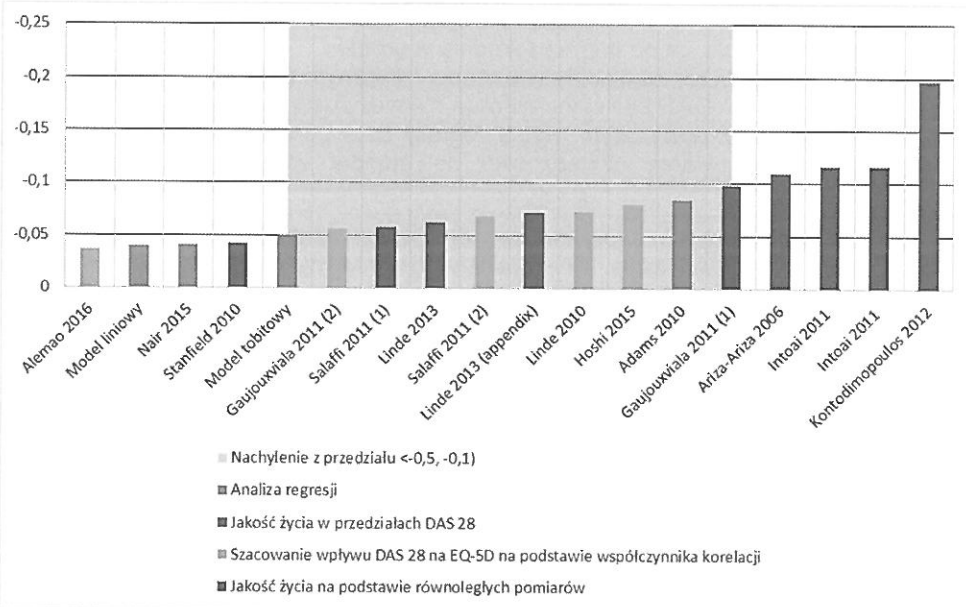
Należy przy tym zauważyć, że metody należące do grupy 1. są bezdyskusyjnie najbardziej dokładne, gdyż zastosowana w nich regresja jest metodą statystyczną wykorzystującą jednostkowe dane dla pacjentów, której wynikiem jest równanie opisujące poziom EQ-5D w zależności od dowolnej wartości DAS 28. Co więcej, wprowadzenie dodatkowych zmiennych do regresji umożliwia uwzględnienie indywidualnych różnic pomiędzy pacjentami (takich jak wiek, płeć, inne choroby), które mogą być skorelowane z jakością życia i zaburzać wynik.

Badania z grupy 2 dostarczają również informacji o poziomie EQ-5D w stanach zdrowia. Dane z tych badań charakteryzują się mniejszą dokładnością, gdyż ich wynikiem jest jedynie średnia wartość EQ-5D w próbie, co oznacza, że pacjent z DAS 28 równym 3,3 będzie mieć taką samą użyteczność jak pacjent z DAS 28 równym 5.0. Ponadto w obliczeniach nie uwzględnia się wpływu indywidualnych cech pacjentów, np. wieku przez co wyniki mogą być obciążone. Przykładowo pacjenci z wysoką aktywnością choroby mogą być też starsi, przez co ich jakość życia będzie obniżona nie tylko ze względu na aktywność choroby, ale także ze względu na wiek. Badania z tej grupy nie pozwalają na wyodrębnienie cząstkowego efektu DAS 28.

Badania z grupy 3 i 4 umożliwiają pokazanie relacji pomiędzy DAS 28 i EQ-5D, np. współczynnik korelacji informuje o istotności statystycznej, jednak nie są to metody kompletne. Oznacza to, że przyporządkowanie użyteczności do stanów zdrowia wymaga przeprowadzenia wtórnych obliczeń na danych zagregowanych. W związku z tym należy liczyć się z tym, że oszacowania użyteczności będą mniej precyzyjne i będą charakteryzować się mniejszą wiarygodnością.

Sposób prezentacji danych w tych grupach jest bardzo zróżnicowany i praktycznie uniemożliwia porównanie danych z badań: przykładowo: współczynnik korelacji -0,52 (Inotai 2011) posiada inną interpretację, niż oszacowanie parametru -0,084 (Adams 2018), jednak oba informują o istnieniu statystycznie istotnej relacji pomiędzy DAS 28 i EQ-5D.

W związku z tym, że bezpośrednie porównanie danych z powyższych badań nie jest możliwe, wyniki badań z grup 2, 3 i 4 przekształcono tak, aby uzyskać współczynnik kierunkowy prostej obrazującej relację pomiędzy DAS 28 oraz EQ-5D. Należy podkreślić, że współczynnik kierunkowy, inaczej nachylenie ma prostą interpretację, gdyż informuje o ile zmieni się EQ-5D pod wpływem jednostkowej zmiany DAS 28. Jest to zatem istotny z punktu widzenia problemu decyzyjnego parametr. Zestawienie opracowanych danych przedstawiono poniżej.



Na podstawie zestawienia uzyskanych współczynników kierunkowych stwierdzono, że znajdują się one w przedziale od -0,03 do -0,197. W celu odrzucenia obserwacji odstających autorzy analizy, uznali, że w dalszej analizie uwzględnione zostanie 10 środkowych badań. W uwzględnionych badaniach współczynnik kierunkowy jest większy o -0,05 i mniejszy od -0,1. Wnioski autorów analizy są prawidłowe. Należy zwrócić uwagę, że estymatorem wartości oczekiwanej analizowanej cechy w populacji, w tym wypadku współczynnika kierunkowego jest średnia arytmetyczna. Średnia arytmetyczna w próbie wynosi -0,075, a zatem należy do przedziału od -0,05 do -0,01, co oznacza, że również badania w tej próbie charakteryzują się największym prawdopodobieństwem przedstawienia prawdziwej wartości współczynnika kierunkowego (dlatego, że znajdują się w otoczeniu średniej arytmetycznej).

W analizie przedstawiono zatem uzasadnienie wyboru danych z zakresu użyteczności. Wybór danych jest konieczny w sytuacji, gdy dostępnych jest kilka ich zestawów. Wyboru dokonano posługując się narzędziami statystycznymi i ekonometrycznymi.

Rozdział  
5.3.1. str.  
66

„Dodatkowo podano, że metoda ta „wykorzystuje regresję do oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 przeprowadzoną na danych jednostkowych w związku z czym jest lepszej jakości niż inne metody”. Jak wskazano w samej publikacji Kim 2016 modele mapowania mogą być stosowane do wyznaczenia użyteczności w sytuacji braku dostępności generycznych pomiarów, np. z kwestionariusza EQ-5D, a takowe odnaleziono w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania.”

Interpretacja podana przez analityków Agencji nie jest właściwa.

Z faktu, że można wykorzystać regresję w przypadku braku innych danych nie wynika, że nie można wykorzystać regresji w przypadku posiadania innych danych. Oznacza to jedynie, że w takiej sytuacji posiada się więcej opcji.

	<p>Ponadto analiza regresji zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 jest najlepszą i najbardziej wiarygodną metodą uzyskania użyteczności w stanach zdrowia w modelu (określonych za pomocą wskazanej powyżej skali). W analizie regresji wykorzystuje się pomiary generyczne uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D, pomiary DAS 28 oraz inne charakterystyki pacjentów w celu oszacowania parametrów równania, które odzwierciedla poziom EQ-5D w zależności od wartości pozostałych zmiennych. Dzięki temu: wpływ DAS 28 na EQ-5D jest wolny od zaburzeń związanych z występowaniem innych czynników mających wpływ na jakość życia (np. wiek, płeć, itp.). Tego typu dane charakteryzują się większą precyzją niż inne formy przedstawienia pomiarów generycznych, jak na przykład średnia w próbie.</p> <p>Co więcej, wynik zdrowotny w badaniu klinicznym uwzględniony w analizie mierzono za pomocą skali DAS 28 i stany zdrowia również zostały ocenione za pomocą skali DAS 28. W związku z powyższym, wybór regresji DAS 28 na EQ-5D jako podstawowej metody przyporządkowania użyteczności do stanów zdrowia jest prawidłowy i w pełni uzasadniony.</p>
<p>Rozdział 5.3.1. str. 66</p>	<p><i>„W zagranicznych analizach ekonomicznych uzależniono prawdopodobieństwo zgonu m.in. od jakości życia. W modelu wnioskodawcy nie zastosowano takiego podejścia. Wykorzystano jedynie średni HR dla pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby, ale już nie dla ciężkiej aktywności choroby, w której umieralność jest 1,8-krotnie większa niż w umiarkowanej aktywności choroby.”</i></p> <p>Model farmakoekonomiczny zawsze stanowi jedynie uproszczenie rzeczywistości, w związku z czym należy ograniczać się w nim do istotnych aspektów analizy. W analizie zastosowano współczynnik HR dla pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby ponieważ takiej populacji dotyczy wnioszek o refundację.</p> <p>W żadnym z badań klinicznych włączonych do analizy nie stwierdzono różnic w przeżyciu chorych w związku z tym przyjęto, że ryzyko zgonu jest nieróżniące. Biorąc pod uwagę, że wyższa skuteczność ADA nad BSC została udowodniona, to takie założenie (brak wpływu na przeżycie) należy uznać za konserwatywne. Powiązanie przeżycia z aktywnością choroby skutkowałoby wzrostem oczekiwanej długości życia w ramieniu ADA w stosunku do BSC, gdyż aktywność choroby w tym ramieniu jest niższa.</p> <p>Należy przy tym zauważyć, że ewentualne różnice zapewne byłyby mało istotne, ponieważ pacjenci z wysoką aktywnością choroby mają dostępne leczenie w ramach programu lekowego, które powoduje obniżenie aktywności choroby.</p> <p>W związku z powyższym uproszczenie przyjęte przez autorów analizy jest zasadne.</p>
<p>Rozdział 5.3.4. str. 68 Tabela 40.</p>	<p><b>Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej z RSS z perspektywy NFZ przy alternatywnych oszacowaniach użyteczności</b></p> <p>W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji zawierających 19 metod umożliwiających przyporządkowanie użyteczności do stanów zdrowia. Odnalezione publikacje znacznie różnią się pod względem metodyki i sposobu prezentacji wyników, jak również, niektóre z odnalezionych metod są bardziej precyzyjne od pozostałych. Wyodrębniono 4 grupy publikacji ze względu na sposób prezentacji relacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Badania, w których przedstawiono oszacowania parametrów regresji DAS 28 na EQ-5D,</i></li> <li>2. <i>Badania, w których przedstawiono użyteczności w stanach zdrowia: remisja, niska, umiarkowana oraz wysoka aktywność choroby,</i></li> <li>3. <i>Badania, w których przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28,</i></li> <li>4. <i>Badania, w których dokonano równoległych pomiarów EQ-5D oraz DAS 28.</i></li> </ol> <p>W odpowiedziach na uwagi z rozdziału 5.3.1. str. 65-66 przedstawiono uzasadnienie, z którego wynika, że badania z pierwszej grupy: <i>Kim 2016, Nair 2015 oraz Adams 2010</i></p>



	<p>powinny być traktowane jako dokładniejsze i bardziej wiarygodne od pozostałych badań ze względu na zastosowaną metodykę. W badania z drugiej grupy przedstawiono wyniki w postaci średnich arytmetycznych, ale nie wzięto pod uwagę różnic pomiędzy parametrami demograficznymi poszczególnych pacjentów. W badaniach z 3 i 4 grupy przedstawiono jedynie częściowe dane, których zastosowanie w analizie wymaga przeprowadzenia dodatkowych obliczeń i może być przyczyną błędów.</p> <p><b>Należy przy tym zauważyć, że w badaniu Kim 2016 wykorzystano próbę liczącą 2846 pacjentów, w badaniu Adams 2010 – 345 pacjentów, natomiast badaniu Nair 2015 – 122 pacjentów. W związku z tym, że liczebność próby w badaniu Kim 2016 jest wielokrotnie większa niż w pozostałych badaniach, ten wynik należy traktować jako najbardziej prawdopodobny.</b></p> <p>Pozostałe obliczenia Agencji przy założeniu innych użyteczności nie wnoszą dodatkowych informacji do analizy. Dodatkowo, biorąc pod uwagę opisane powyżej ograniczenia tych metod, nie mogą one stanowić podstawy do wnioskowania o opłacalności.</p>
<p>Tabela 46. Rozdział 6.3. str. 75 oraz rozdział 6.3.1. str. 77</p>	<p><i>„Oszacowanie liczebności populacji docelowej może być niepewne, gdyż zostało oparte na kompilacji danych z różnych doniesień naukowych oraz założeń wnioskodawcy”</i></p> <p><i>„Kolejne oszacowania mogą wiązać się z niepewnością, gdyż zostały oparte na kompilacji danych z różnych doniesień naukowych (w tym publikacji zagranicznych, Sokka 2009, Pope 2013, Aletaha 2005).”</i></p> <p>Przyjęcie założeń dotyczących pewnych parametrów populacyjnych jest niezbędne w związku z określeniem precyzyjnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, np. odsetka pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków csDMARDs. Ze względu na brak takich danych dla Polski stosowane są dane zagraniczne. Należy przy tym podkreślić, że publikacja Sokka 2009 zawiera wyniki badania międzynarodowego, przeprowadzonego w 25 krajach, w tym Polsce. W analizie ekonomicznej i analizie BIA wykorzystano dane właściwe dla Polski z tej publikacji.</p> <p>Podkreślić również warto, iż jeden z ekspertów pytanym przez AOTMiT nie był w stanie określić liczebności populacji docelowej. Jest to populacja nie objęta obecnie leczeniem biologicznym i nie bazując na danych, nawet ekspertom klinicznym trudno było oszacować wielkość tej populacji. W związku z tym w analizie posłużono się danymi liczbowymi z dostępnych publikacji, również zagranicznych (zgodnie z zasadą <i>best available evidence</i>).</p>
<p>Tabela 46. Rozdział 6.3. str. 75</p>	<p><i>„Wnioskodawca założył że ADA będzie przejmował rynek zgodnie z danym i historycznymi z lat 2008-2011, co może nie odzwierciedlać rzeczywistych zmian w analizowanym rynku leków.”</i></p> <p>Prognozowanie przyszłości zawsze jest związane z niepewnością. Należy jednak podkreślić, że dane historyczne odzwierciedlają dokładnie rzeczywiste zmiany w analizowanym rynku leków, które zaszły tych latach. W związku z powyższym należy uznać, że modelowanie przejęcia w rynku wykonano w oparciu o najlepsze dostępne dane..</p>
<p>Tabela 46. Rozdział 6.3. str. 75</p>	<p><i>„Ceny komparatorów oparte na komunikatach DGL mogą, ale nie muszą odzwierciedlać aktualnie obowiązujących RSS, co stanowi ograniczenie analizy.”</i></p> <p><b>Uwaga analityków Agencji jest niesprawiedliwa</b>, ponieważ aktualnie obowiązujące RSS komparatorów są tajne i znane wyłącznie producentom tych leków oraz Ministerstwu Zdrowia. W związku z tym nie można przedstawiać tej uwagi jako <u>ograniczenia analizy ekonomicznej</u> leku Humira® ani jakiegokolwiek innej analizy ekonomicznej ocenianej przez Agencję. Kwestia nieznaności przez twórców raportów tajnych zapisów RSS dla komparatora (za wyjątkiem sytuacji gdy komparatorem jest BSC) dotyczy znaczącej części przedkładanych do Agencji analiz i nie dotyczy jedynie</p>

	<p>tej konkretnej analizy dla leku Humira®.</p> <p>Ceny komparatorów oszacowano w oparciu o najlepsze dostępne dane, czyli historyczne dane NFZ dotyczące całkowitej kwoty refundacji poszczególnych leków.</p>
Rozdział 64. Str. 80.	<p>„Do najpoważniejszych ograniczeń analizy wnioskodawcy należy niepewność oszacowanej populacji docelowej oraz kształtowanie się rynku leków i stopień przejmowania rynku przez adalimumab. Co istotne, jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał większą liczbę pacjentów, u których technologia byłaby zastosowana.”</p> <p>Zgodnie z danymi NFZ w Polsce jest obecnie ok. 250 tys. pacjentów chorych na RZS. Oszacowanie populacji docelowej przez eksperta na poziomie 80 tys. oznaczałoby, że ponad 1/3 chorych na RSZ ma umiarkowaną aktywność choroby, stosowało co najmniej 2 leki csDMARDs, w tym metotreksat oraz nigdy nie stosowało leków biologicznych w ramach programu lekowego. Nie jest to nieprawdopodobne, ale biorąc pod uwagę złożoność problemu zdrowotnego oszacowania te cechować może duża niepewność. Zdecydowanie większą precyzję miałyby dane uzyskane od kilku ekspertów klinicznych (niż tylko od jednego). Należy przy tym zwrócić uwagę, że drugi ekspert nie oszacował liczebności populacji docelowej, co może świadczyć o tym, że jest to trudne do określenia przez ekspertów. Ponadto, w przypadku MIZS eksperci udzielili znacząco różnych odpowiedzi (nMIZS: 15000 vs 1351, ERA: 10000 vs 376), co dodatkowo świadczy o dużej niepewności oszacowań eksperckich.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

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

\* 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

<sup>6</sup> 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.)

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

