



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 30/2018  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji z dnia 24 maja 2018 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:	
<b>Numer:</b>	OT.4330.15.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Hyrimoz (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konfliktu Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 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:** Patrycja Rumianek-Ruchel

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

- Hyrimoz (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca

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

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

<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 2019 r., poz. 784)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....

Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 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 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, 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 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.*

W ramach stosunku pracy z Sandoz Polska Sp. z o.o. oraz pełnienia funkcji Kierownika ds. Refundacji i Kontaktów Zewnętrznych, reprezentuję wnioskodawcę w zakresie postępowań administracyjnych dotyczących ustalania cen i refundacji produktów leczniczych, w tym produktu leczniczego Hyrimoz.

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

05.12.2019.....



Signed by /  
Podpisano przez:

Patrycja Rumianek-  
Ruchel

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Date / Data: 2019-  
12-05 14:39

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

05.12.2019.....



Signed by /  
Podpisano przez:

Patrycja Rumianek-  
Ruchel

Date / Data: 2019-  
12-05 14:48

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

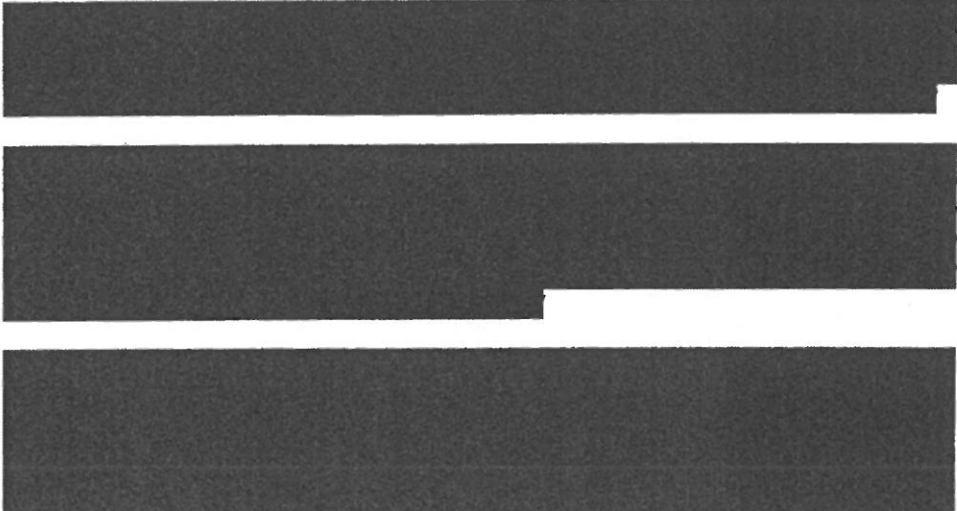
Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.1.	<p>Należy zauważyć iż na stronie 29 AWA analitycy Agencji sami wskazali iż „zgodnie z opinią otrzymaną od eksperta przez Agencję wybór komparatora w populacji C jest <b>jednak zasadny</b>”.</p>
Rozdział 4.1.1.	<p><i>„Dodatkowo zastrzeżenia analityków budzi utożsamianie BSC (czyli najlepszej opieki podtrzymującej, definiowanej również jako brak aktywnego leczenia) z ksLMPCh.”</i></p> <p>Terapię stosowaną w populacji C utożsamiono z BSC gdyż jak podkreślono w APD „chorzy, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami Programu lekowego są obecnie <u>leczeni w Polsce nieoptymalnie</u>. Stosowane ksLMPCh już poprzednio (przed kwalifikacją do Programu) nie wywołały u tych chorych zadowalającej odpowiedzi na leczenie. W związku z tym leczenie to można uznać jedynie za leczenie wspomagające a nie aktywną interwencję umożliwiającą uzyskanie zadowalającej odpowiedzi na leczenie.</p>
Rozdział 4.1.1.	<p><i>„Odpowiedź na leczenie definiowana wg kryteriów ACR była pierwszorzędowym punktem końcowym w większości badań odnalezionych w ramach przeglądu wnioskodawcy. Ocena wg ACR służy przede wszystkim ocenie stanu pacjentów cierpiących na RZS i nie uwzględniają objawów związanych z ŁZS, w tym zapalenia przyczepów ścięgniętych, zapalenia palców, postaci osiowej choroby i manifestacji skórnej.”</i></p> <p>Kwestia ta była szeroko omówiona w Dyskusji w AKL. <b>Wskazano iż w opinii EMA kryteria ACR są wiarygodnym narzędziem w ocenie chorych na ŁZS [EMA 2006].</b> Jako najmniejszą, istotną klinicznie zmianę wyniku dla odpowiedzi ACR uznaje się uzyskanie odpowiedzi ACR20. Należy także zauważyć, iż w części badań włączonych do analizy odpowiedź na leczenie była oceniana także według kryteriów PsARC (w tym w badaniach randomizowanych <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i> oraz w badaniu jednoramiennym <i>ACCLAIM</i>). Kryteria PsARC obejmują ocenę aktywności choroby według chorego i według lekarza oraz ocenę liczby tkliwych i obrzękniętych stawów.</p>
Rozdział 4.1.3.2.	<p><i>„W badaniu <i>OPAL Broaden</i> ryzyko zaślepienia (badaczy i pacjentów oraz oceny efektów) analitycy uznali za wysokie ze względu na różną postać farmaceutyczną interwencji oraz placebo (odpowiednio: wstrzyknięcia podskórne i podanie doustne)”.</i></p> <p>Analitycy nie zgadzają się z opinią Agencji. Jak wskazano w AKL wszystkie dokonane w badaniu oceny reumatologiczne i dermatologiczne zostały przeprowadzone przez wykwalifikowane, przeszkolone osoby oceniające, które pozostawały zaślepione względem danych dotyczących bezpieczeństwa chorych, wcześniej uzyskanych danych dotyczących skuteczności i przypisanego podczas randomizacji leczenia. <b>Placebo stosowane w badaniu było dostarczane w postaci tabletek doustnych i ampułko-strzykawk, które wyglądały identycznie jak stosowane tabletki TOF i ampułko-strzykawki ADA.</b> W celu utrzymania zaślepienia <b>wszyscy chorzy otrzymywali zarówno tabletki, jak i wstrzyknięcia.</b> Zaślepienie utrzymywano przez cały czas trwania badania.</p>
Rozdział 4.1.3.2.	<p><i>„Informacja o konstrukcji badania i mocy statystycznej została zawarta w protokole badania (<i>Mease 2017 suppl 2 – protokół</i>) w sekcji „metody statystyczne”. Badanie</i></p>




	<p>zostało zaprojektowane dla porównania TOF vs PLC, w związku z czym wnioskowanie dla porównania ADA vs PLC powinno być ograniczone”.</p> <p>Rozdział 8.1 protokołu na który wskazują analitycy Agencji <b>wskazuje iż badanie zostało zaprojektowane także dla porównania ADA vs PLC.</b> Co więcej w publikacjach do badania OPAL Broaden przedstawiono p-wartości dla porównania adalimumabu z placebo co także wskazuje, iż możliwe jest wnioskowanie o przewadze adalimumabu względem placebo na podstawie wyników badania OPAL Broaden.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2.</p>	<p>„Biorąc pod uwagę, że 32,7% badanych w ramieniu PLC nie otrzymywało Dodatkowego leczenia, porównanie w tej części dotyczyło ADA ± ksLMPCh vs PLC. Placebo (brak leczenia) nie jest przyjętym komparatorem dla żadnej z populacji objętej niniejszą analizą, zatem wnioski płynące z porównania tych ramion w dużej części nie dotyczą omawianej populacji. Należy to traktować jako istotne ograniczenie analizy.”</p> <p>Jak wskazują analitycy Agencji w badaniu Genovese 2007 nie podano szczegółowych informacji nt. odsetka chorych stosujących leczenie wspomagające <b>w trakcie trwania badania.</b> Podany odsetek „32,7%” dotyczy jedynie danych na początku badania.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2.</p>	<p>„W badaniu Atteno 2010 uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia LMPCh, jednak autorzy nie podają ile linii leczenia LMPCh było stosowanych przed przystąpieniem do badania. Populację B stanowi grupa zdefiniowana kryteriami włączenia do programu lekowego B.35, czyli m.in. osoby po nieskutecznym leczeniu przynajmniej dwoma ksLMPCh. Jednocześnie badanie Atteno 2010 wyklucza wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni iTNF. Takie kryterium wyłączenia nie istnieje w obowiązującym programie lekowym. W związku z powyższym, nie jest możliwe określenie w jakim stopniu populacja z badania Atteno 2010 odpowiada populacji z wniosku.”</p> <p>Fakt iż, na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić czy populacja chorych analizowana w badaniu dokładnie odpowiada populacji B został wskazany w ramach ograniczeń przez analityków <b>więc nie jest to ograniczenie zidentyfikowane jedynie przez analityków Agencji jak wskazano w AWA.</b> Co więcej w AKL podkreślono iż w ramach analizy uwzględniono jednak dane z tego badania, gdyż jest to jedyne odnalezione opublikowane w pełnym tekście badanie randomizowane, umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem ETA i INF. Ponadto dane demograficzne przedstawione w publikacji wskazują, iż u chorych uczestniczących w badaniu mogła występować ciężka postać choroby (mediana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów wynosiła odpowiednio 12-13 i 3-5 a mediana oceny w skali PASI wynosiła od 15 do 26, w zależności od grupy).</p> <p>Jak podkreślili analitycy Agencji badanie Atteno 2010 wyklucza wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni iTNF. Fakt iż takie kryterium wyłączenia nie istnieje w obowiązującym programie lekowym nie powinien stanowić ograniczenia analizy, gdyż należy pamiętać że <b>populacja B rozpatrywana w ramach analizy nie obejmuje chorych wykazujących nieskuteczność terapii BLMPCh stosowanymi w ramach Programu lekowego.</b> Jak podkreślono w Analizie problemu decyzyjnego należy bowiem zauważyć, iż odnalezione dane wskazują, iż ADA jest najczęściej stosowanym lekiem w ramach Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym [AOTMiT 2019a]. W związku z tym mało prawdopodobne jest, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz® (adalimumab) w ramach Wykazu A1, będzie on stosowany u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym i wykazujących nieskuteczność terapii stosowanej w ramach Programu lekowego, gdyż większość rozpatrywanej populacji chorych będzie już przeleczona (nieskutecznie) ADA w przeszłości w ramach Programu lekowego.</p>

<p>Rozdziały 4.1.4., 4.3</p>	<p>„Badania pierwotne odnalezione dla populacji B odnoszą się tylko do części przyjętych komparatorów (infliksymab, etanercept). Nie przedstawiono dowodów dla golimumabu, sekukinumab i certolizumabu pegol, które również są objęte PL B.35., są więc komparatorami dla populacji B. W populacji B ocena bezpieczeństwa adalimumabu jest bardzo utrudniona ze względu na niewielką ilość danych dostępnych w analizowanym zakresie”.</p> <p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego dla populacji B odnaleziono 3 badania umożliwiające porównawczą ocenę skuteczności ADA względem ETA i INF (randomizowane, otwarte badanie Atteno 2010 oraz 2 badania obserwacyjne (tj. rejestr BSRBR i rejestr GISEA). We wskazanych badaniach ocenę przeprowadzono względem 2 komparatorów wskazanych w analizie dla ADA w populacji B tj. etanerceptu i infliksymabu. <b>Należy jednak zauważyć, iż w ramach niniejszej analizy spełniono minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem [Rozporządzenie MZ]. Co więcej, jak wskazano w Analizie Weryfikacyjnej dla leku Taltz® [AOTMiT 2019b] etanercept jest jednym z najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych [Analiza problemu decyzyjnego]. Dlatego też brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem pozostałych wskazanych komparatorów w populacji B nie powinien być rozpatrywany jako ograniczenie niniejszej analizy.</b> Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wiązałoby się to z niską jakością uzyskanych danych, w szczególności mając na uwadze, że porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w względem bezpośredniego porównania na podstawie badania randomizowanego. W związku z powyższym odstąpiono w ramach niniejszej analizy od wyszukiwania badań klinicznych dla pozostałych wskazanych komparatorów.</p> <p>Należy także zauważyć, iż w ramach analizy uzupełniającej, w raporcie zaprezentowano wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA w rozpatrywanej populacji chorych tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja Lu 2019.</p>
<p>Rozdziały 4.3, 13</p>	<p>„W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym odnaleziono 15 przeglądów systematycznych, z których jeden (Lu 2019) został uwzględniony w AKL wnioskodawcy. Wyniki przeglądu nie wykazały IS różnic pomiędzy ADA i przyjętymi w AKL komparatorami dla populacji B pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Nie przedstawiono wniosków płynących z odszukanych opracowań wtórnych oraz nie omówiono ograniczeń odnalezionych prac”</p> <p>Jak podkreślono już w piśmie „Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.4330.15.2019.DG.5 dt. analizy HTA dla leku Hyrimoz<sup>®</sup>”: z uwagi na dużą liczbę odnalezionych przeglądów szczegółowo opisano w analizie jedynie najnowsze przeglądy systematyczne tzn. opublikowane nie wcześniej niż w 2014 roku. <b>Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione szczegółowo w rozdziale 12.5 i 12.6. Analizy klinicznej.</b></p> <p>Co więcej, w ramach analizy uzupełniającej, w AKL przedstawiono dla populacji B dodatkowo wyniki dla porównania ADA względem innych LMPCh (w tym opcji wskazanych jako komparatory dla ADA tj. etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol i sekukinumabu) u chorych z aktywną postacią ŁZS, przedstawione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową – publikacja Lu 2019. Wyniki te przedstawiono w ramach analizy uzupełniającej ponieważ porównawczą ocenę skuteczności ADA wykonano w AKL dla populacji B względem 2 komparatorów tzn. względem ETA i INF (na podstawie randomizowanego, otwartego badania Atteno 2010 oraz na podstawie danych z badań obserwacyjnych</p>

	<p>(tj. danych z rejestru BSRBR (publikacja Saad 2010 i Saad 2010a) oraz danych z rejestru GISEA (publikacja Iannone 2014 i publikacja Iannone 2016)). Nie należy zatem traktować tego opisu jako wyznacznika sposobu opisów wszystkich przeglądów systematycznych, ponieważ jego bardziej szczegółowy opis ze względu na jego aktualność posłużył jako uzupełnienie wnioskowania dla populacji B.</p>
<p>Rozdziały 4.1.1., 4.3</p>	<p>„Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo dla populacji C. Pomimo przeprowadzenia dodatkowego przeglądu systematycznego pod kątem oceny skuteczności w tej grupie, włączone badania nie są zgodne z predefiniowanym schematem PICO w zakresie populacji, interwencji oraz komparatora”.</p> <p>W wyniku I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono w głównych bazach medycznych badań klinicznych, dotyczących porównania zastosowania adalimumabu u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym i u których uzyskano adekwatną odpowiedź na terapię adalimumabem (tj. utrzymującą się niską aktywność choroby) i była ona kontynuowana długookresowo względem przerwania skutecznej terapii ADA. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie III etapu wyszukiwania umożliwiającego zidentyfikowanie badań, w których skuteczna terapia lekami biologicznymi jest przerywana. W III etapie przeglądu poszukiwano badań pierwotnych umożliwiających ocenę czasu utrzymywania skuteczności terapii po zakończeniu terapii biologicznej (poszukiwano badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio inhibitorami TNF, tj. adalimumabem, ale także innymi inhibitorami TNF niż adalimumab bądź badań dla chorych skutecznie leczonych uprzednio sekukinumabem, <b>jeśli odnalezienie danych dla ADA nie będzie możliwe</b>). W ramach aktualnej praktyki klinicznej u chorych z analizowanej populacji docelowej konieczne jest bowiem (zgodnie z zapisami Programu lekowego) przerwanie skutecznego leczenia biologicznego. Chorzy ci mogą stosować jedynie najlepsze leczenie wspomagające tj. ksLMPCh.</p> <p>W wyniku wykonanego przeglądu, oceny utrzymywania się korzystnego efektu zdrowotnego osiągniętego w trakcie terapii biologicznej dokonano na podstawie wyników badań obserwacyjnych Araujo 2013, Cantini 2008, Chimenti 2013 oraz publikacji zawierających dane z rejestru CORRONA (publikacja Huynh 2017 oraz publikacja Harrold 2018). Jak podkreślono w AKL <b>wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale dla populacji C powinny być interpretowane w odniesieniu do danych dotyczących długoterminowej oceny skuteczności ADA zaprezentowanych w niniejszym raporcie dla populacji A i B.</b> Co więcej nieuprawnionym wydaje się stwierdzenie, że brak jest dowodów dla populacji C. Dowody są dostępne jednak posiadają one ograniczenia. Spowodowane jest to faktem, że populacja C jest tworem wykreowanym sztucznie sytuacją refundacyjną w Polsce, gdzie skuteczna terapia jest przerywana. W takiej sytuacji trudno jest oczekiwać wysokiej jakości dowodów naukowych na prowadzenie leczenia niezgodnego ze wytycznymi klinicznymi.</p>
<p>Rozdziały 5., 6., 13.</p>	<p>„Istnieje niezgodność komparatorów przyjętych w APD oraz AKL w porównaniu do modelu AE. AE wykonano dla 3 subpopulacji odzwierciedlających możliwe sekwencje leczenia, z których żaden nie odzwierciedla w pełni porównania ze zdefiniowanymi w APD komparatorami.”</p> <p>„Jednocześnie analizę ekonomiczną wykonano dla 3 subpopulacji odzwierciedlających możliwe sekwencje leczenia, z których żaden nie oddaje w pełni porównania ze zdefiniowanymi w APD komparatorami.”</p> <p>„AWB, podobnie jak AE, wykonano dla 3 subpopulacji odzwierciedlających możliwe sekwencje leczenia, z których żaden nie oddaje w pełni porównania ze zdefiniowanymi w APD komparatorami.”</p> <p>„Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL i AE”.</p>

	<p>Biorąc pod uwagę specyfikę polskiego systemu refundacyjnego, tj. finansowania technologii medycznych w ramach różnych kategorii dostępności refundacyjnych, wnioskodawca został zmuszony w ramach analizy ekonomicznej do porównania wnioskowanej technologii z technologiami, które nie do końca pokrywają się z komparatorami uwzględnionymi w analizie klinicznej czy analizie problemu decyzyjnego. Wyjaśnienie potencjalnych różnic w poszczególnych subpopulacjach opisano szerzej w odpowiedziach do uwag zawartych w piśmie OT.4330.15.2019.DG.5 dt. niespełnienia minimalnych wymagań.</p>
Rozdział 5.	<p><i>„Ponadto, w APD i AKL jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC) wymieniono ksLMPCh, natomiast w modelu wnioskodawcy jako BSC przyjęto NLPZ i GKS.”</i></p> <p><i>„Ponadto w analizie zauważono niezgodność co do rodzaju leczenia przyjętego jako BSC. W APD oraz AKL definiuje się je jako leczenie ksLMPCh, natomiast w modelu AE jako BSC przyjęto leczenie NLPZ i GKS. Przyjęcie w modelu ksLMPCh jako leczenia BSC miałyby jednak niewielki wpływ na wyniki analizy ponieważ leczenie to występuje w obu ramionach (interwencji i komparatora) na tym samym etapie leczenia.”</i></p> <p>W AKL oraz APD przyjęto stosowanie ksLMPCh jako najlepszego leczenia wspomagającego w populacji chorych spełniających kryteria wyłączenia z Programu lekowego leczenia ŁZS z uwagi na czas trwania skutecznego leczenia (maksymalnie 18 miesięcy przy pierwszym podaniu leku biologicznego). Założenie to zostało uwzględnione w modelowaniu oraz oszacowaniach przedstawionych w AE. W związku z tym nie można mówić o niezgodnościach w załączonych analizach.</p> <p>W AE uwzględniono natomiast założenie oparte na zapisach Programu lekowego leczenia ŁZS, zgodnie z którymi w przypadku nieskuteczności leczenia nie jest możliwe zastosowanie w ramach programu więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa. Przyjęto zatem, że w zaistniałej sytuacji chory do końca horyzontu czasowego nie przyjmuje już terapii, które wykazały w przeszłości nieskuteczność, tj. bLMPCh oraz ksLMPCh, a stosuje wyłącznie BSC w postaci GKS oraz NLPZ.</p> <p>W AE zaistniała konieczność modelowania pełnych ścieżek leczenia chorych celem uchwycenia w dożywotnym horyzoncie czasowym pełnego efektu inkrementalnego związanego z wydaniem pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii. W związku z tym w AE pojawiła się dodatkowa kategoria kosztowa w postaci kosztu GKS oraz NLPZ, które nie zostały uwzględnione jako BSC w AKL oraz APD, ponieważ ten etap ścieżki leczenia chorych nie był przedmiotem analiz klinicznych.</p>
Rozdział 5.	



	
<p>Rozdziały 5., 6.</p>	<p>„Założenie o wyznaczaniu przez lek Hyrimoz podstawy limitu w nowej grupie limitowej w ramach refundacji aptecznej ma charakter niepewny. Wydaje się wysoce prawdopodobne, że w przypadku wyłączenia leku Hyrimoz z PL leczenia ŁZS, pozostałe leki zawierające adalimumab najprawdopodobniej również przejdą do refundacji aptecznej. Może to spowodować, że struktura udziałów w nowej grupie limitowej będzie taka sama jak w obecnej grupie limitowej, w której podstawę limitu wyznacza lek Imraldi, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki.”</p> <p>„Ograniczeniem analizy jest również przyjęcie założenia, że lek Hyrimoz, finansowany w ramach refundacji aptecznej, będzie wyznaczał podstawę limitu w nowej grupie limitowej. Wg analityków Agencji najbardziej prawdopodobny scenariusz zakłada przejście do refundacji aptecznej również pozostałych leków zawierających adalimumab, a zatem istnieje duże prawdopodobieństwo, że podstawę limitu nowej grupy będzie dalej wyznaczał lek Imraldi.”</p> <p>„Wnioskowane jest zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej, gdzie lek Hyrimoz będzie wyznaczał podstawę limitu. Wg analityków Agencji istnieje duże prawdopodobieństwo, że pozostałe leki zawierające ADA, które zostaną wyłączone z refundacji w ramach PL, również przejdą na refundację apteczną i zostaną włączone do tej samej grupy limitowej. Spowodowałoby to prawdopodobnie zmianę leku wyznaczającego podstawę limitu tej grupy.”</p> <p>Rozważania AOTMiT należy uznać za niezwiązane z raportem Wnioskodawcy i nie mogą one stanowić krytyki rozwiązań prezentowanych przez Wnioskodawcę. Wnioskodawca złożył wniosek o objęcie refundacją konkretnego leku i rozpatruje sytuację, w której lek ten będzie jedynym adalimumabem refundowanym na Wykazie A1, więc na pewno będzie wyznaczał podstawę limitu.</p> <p>Należy także zauważyć, że w sytuacji obecnej, tj. finansowania adalimumabu w programie lekowym, zgodnie z Ustawą o refundacji obowiązują inne zasady wyznaczania podstawy limitu w grupie (art. 15 ust. 11) niż w przypadku grupy limitowej z listy aptecznej (art. 15 ust. 5.). W związku z powyższym wnioskowanie o zachowaniu przez lek Imraldi statusu leku wyznaczającego podstawę limitu w grupie na liście aptecznej na podstawie obecnego statusu tego leku na liście B, należy uznać za nieuprawnione.</p> <p>Ponadto należy zauważyć, że obecnie lek Hyrimoz posiada najniższą cenę hurtową za DDD w swojej grupie limitowej na liście B. Jeśli taka sytuacja miałaby obowiązywać także na liście aptecznej (choć nie ma obecnie absolutnie żadnych przesłanek do wnioskowania o możliwej obecności na Wykazie A1 innych leków zawierających adalimumab – brak widocznych procesów refundacyjnych w domenie publicznej), to nie istnieją przesłanki, które pozwoliłyby zanegować prognozę, iż lek Hyrimoz osiągnie 15% obrotu ilościowego liczonego wg DDD w nowej grupie na liście aptecznej, co pozwoliłoby mu osiągnąć status leku będącego podstawę limitu.</p>
<p>Rozdziały 5., 6., 13.</p>	<p>„W modelu jako leczenie bLMPCh w ramach PL przyjęto terapię z wykorzystaniem jednej spośród substancji: etanercept, infliksymab, golimumab lub certolizumab pegol, natomiast nie uwzględniono sekukinumabu, którego udziały uznano za pomijalnie małe. Niewielki udział SEK wynika z faktu iż został on włączony do refundacji pod koniec 2018 roku. Ciężko oszacować jaki wpływ na wynik analizy miałoby uwzględnienie SEK.”</p>

	<p><i>„Dodatkowo należy wskazać, iż wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B35, tj. sekukinumabu.”</i></p> <p><i>„brak uwzględnienia sekukinumabu w ramach opcjonalnych bLMPCh (mały udział tego leku w rynku wynika z niedawnego wprowadzenia go do refundacji). Sekukinumab jest jednym z najtańszych bLMPCh, więc uwzględnienie go w analizie obniżyłoby średni koszt leczenia bLMPCh, natomiast jego mały udział powoduje, że nie zmieni to wnioskowania z analizy.”</i></p> <p><i>„W ramach założeń przyjętych w modelu wnioskodawcy dotyczących struktury i zmian rynku nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B35, tj. sekukinumabu.”</i></p> <p>W oszacowaniach wielkości populacji w BIA wykorzystano dane NFZ z 2018 r. o liczbie chorych w Programie lekowym leczenia ŁZS, w ramach którego notowany był już sekukinumab, zatem dane dotyczące wielkości populacji leczonej SEK zostały uwzględnione w obliczeniach. Należy jednak podkreślić, że udziały sekukinumabu w całej populacji były pomijalnie małe, w związku z tym przyjęto, że lek ten ma znikome szanse, by być stosowanym w drugiej linii leczenia biologicznego. Wnioskodawca przychyliła się do opinii Agencji, że mały udział SEK powoduje, iż jego potencjalne uwzględnienie nie zmieni wnioskowania z analizy.</p>
Rozdział 5.	<p><i>„Przyjęta w analizie podstawowej modelu wartość (0,535) użyteczności chorych niedopowiadających na leczenie bLMPCh budzi wątpliwości analityków, ponieważ jest wartością dużo wyższą od użyteczności chorych w momencie wejścia do modelu (0,482) czy użyteczności chorych nieodpowiadających na leczenie ksLMPCh i BSC (0,482). Wnioskodawca testował wartości użyteczności w analizie wrażliwości, gdzie przyjęcie alternatywnych wartości powodowało wzrost ICUR o ok. 15%, ale brak zmiany wnioskowania z analizy.”</i></p> <p>W publikacji <i>Rodgers 2011</i> przedstawiono opis ocenionego przez NICE raportu HTA, w którym porównano terapie biologiczne stosowane w leczeniu ŁZS. W raporcie tym (podobnie jak w analizie przedłożonej Agencji) uwzględniono zależność oczekiwanej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D od wskaźnika zaawansowania choroby HAQ.</p> <p>W opracowaniu <i>Rodgers 2011</i> odnaleziono również dowody na to, że jakość życia chorych różni się nie tylko w zależności od skuteczności leczenia lub jej braku, ale i typu przyjmowanej terapii.</p> <p>W publikacji <i>Rodgers 2011</i> przedstawiono średnie (oraz 95% przedziały ufności) zmiany wyniku HAQ względem wartości początkowych w przypadku odpowiedzi oraz braku odpowiedzi PsARC w populacjach chorych poddanych leczeniu biologicznemu lub innym formom leczenia. Wartości te wraz z oszacowaniem wyjściowego poziomu HAQ posłużyły do oszacowania użyteczności chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie bLMPCh, ksLMPCh oraz BSC. Biorąc pod uwagę fakt, że wartości te zostały przedstawione w raporcie NICE, Wnioskodawca nie polemizował z ich prawdziwością.</p> <p>Ponadto wartości użyteczności uwzględnione w analizie zostały przetestowane w analizie wrażliwości.</p>
Rozdział 6.	<p><i>„Założenia dotyczące subpopulacji nr 1 czyli pacjentów, którzy obecnie kwalifikują się do PL leczenia ŁZS, zostały wg analityków Agencji zanizone. W przypadku wycofania leków zawierających ADA z refundacji w ramach PL część obecnej populacji leczona ADA (wg danych NFZ w 2018 roku było to ok. 925 chorych) będzie leczona tym lekiem w ramach refundacji aptecznej.”</i></p> <p><i>„W ramach oszacowania populacji docelowej w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono populacji, która jest obecnie leczona adalimumabem w ramach</i></p>

programu lekowego B.35. Ze względu na przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że żaden lek zawierający ADA nie będzie dłużej refundowany w ramach PL, część pacjentów, którzy do tej pory byli nim leczeni będzie prawdopodobnie od tej pory leczona ADA dostępnym w ramach refundacji aptecznej."

"Poważnym ograniczeniem jest jednak niedoszacowanie populacji docelowej. Wnioskodawca w przedłożonych analizach (AE i AWB) przyjął założenie, iż rozpoczęcie finansowania leku Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej będzie skutkowało zaprzestaniem finansowania wszystkich leków zawierających ADA w ramach programu lekowego leczenia ŁZS. Zdaniem analityków znaczna część pacjentów leczona ADA w ramach PL będzie od tego momentu leczona tym lekiem dostępnym w ramach refundacji aptecznej, czego wnioskodawca nie uwzględnił w analizie."

"Przy szacowaniu liczebności tej populacji należy jednak wziąć pod uwagę, że nie wszyscy pacjenci będą mogli od razu przejść na leczenie poza programem lekowym, a część pacjentów może zmienić terapię na inny lek biologiczny stosowany w ramach PL."

"Analitycy Agencji mają zastrzeżenia do szacunków wnioskodawcy odnośnie populacji docelowej (szerzej opisanych przy ocenie modelu w rozdziale 6.3.1), jednak z powodu trudności z oszacowaniem tej liczebności, odstąpili od wykonania obliczeń własnych."

"Wnioskodawca przyjął założenie, że rozpoczęcie finansowania leku Hyrimoz w ramach wykazu otwartego spowoduje zaprzestanie refundacji pozostałych leków zawierających ADA w ramach PL B.35, natomiast nie wyjaśnił w jaki sposób leczeni będą pacjenci, którzy do tej pory stosowali adalimumab w ramach tego programu. Wg analityków znaczna część tych chorych będzie docelowo dalej leczona ADA w ramach refundacji aptecznej, zatem założona przez wnioskodawcę liczebność populacji jest niedoszacowana. Ponieważ obliczenie skali niedoszacowania jest trudne (gdyż pacjenci będą najprawdopodobniej stopniowo przechodzić na stosowanie ADA w ramach refundacji aptecznej, a część może pozostać przy leczeniu innym bLMPCCh w ramach PL) analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania obliczeń własnych."

Należy zaznaczyć, że uwaga, w której Agencja stwierdza, iż w przypadku wycofania leków zawierających ADA z refundacji w ramach PL część obecnej populacji leczona ADA będzie leczona tym lekiem w ramach refundacji aptecznej, jest niespójna z dotychczasowym orzecnictwem Agencji. W tym miejscu należy przytoczyć kilka zapisów Ustawy o refundacji:

- Zgodnie z art. 2 pkt 18 program lekowy to „program zdrowotny w rozumieniu art. 5 pkt 30 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych, lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu art. 5 pkt 35 tej ustawy.
- Zgodnie z art. 2 pkt 13 lit a odpowiednik w przypadku leku to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej
- Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit a wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku zawiera dla leku, **który ma co najmniej jeden odpowiednik** refundowany w danym wskazaniu – **analizę wpływu na budżet** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku zawiera dla leku, **który nie ma odpowiednika** refundowanego w danym wskazaniu – **analizę kliniczną,**

	<p style="text-align: center;"><b>analizę ekonomiczną, analizę wpływu na budżet, analizę racjonalizacyjną.</b></p> <p>W Rekomendacji nr 94/2015 z dnia 3 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50) odniesiono się m.in. do konieczności wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii adalimumabem (ADA) z 12 do 24 miesięcy na podstawie porównania (bezpośredniego lub pośredniego) terapii ADA prowadzonej przez 1 rok vs 2 lata, tj. wyników analizy klinicznej, a także odwoływano się do wyników analizy ekonomicznej. Oznacza to, że wymieniony wyżej wniosek o objęcie refundacją został poddany zapisom art. 25 pkt 14 lit c <i>Ustawy o refundacji</i>. Innymi słowy Agencja uznała, że <b>ADA stosowany przez 2 lata <u>nie jest odpowiednikiem dla ADA stosowanego przez rok</u></b>. Oznacza to, że inny czas leczenia ADA został uznany za inne wskazanie zgodnie z zapisami art. 2 pkt 13 lit a <i>Ustawy o refundacji</i>.</p> <p>Wnioskodawca nie jest w posiadaniu informacji o toczeniu się obecnie odrębnych procesów refundacyjnych dla innych niż Hyrimoz leków zawierających ADA, w związku z czym nie może przyjmować założeń dotyczących tego, które leki zawierające ADA zostaną objęte refundacją w ramach listy aptecznej. Tym samym lek Hyrimoz stosowany bez ograniczenia czasowego nie jest odpowiednikiem dla leków zawierających ADA stosowanych obecnie w ramach programu lekowego. Należy przyjąć na podstawie opisanego wyżej orzecznictwa Agencji, że populacja leczona obecnie ADA w ramach programu lekowego ma inne wskazanie niż wskazanie wnioskowane dla leku Hyrimoz, w związku z czym populacja leczona obecnie w PL nie jest przedmiotem analizy.</p>
--	---

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

## 2. 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

<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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)



--	--

\* 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.

