

Warszawa, 6 listopada 2020 r.

Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór - Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00 – 032 Warszawa

Dotyczy: uzupełnienia analiz w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Entyvio®, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku (EAN: 05909991138202) znak sprawy: PLR.4500.441.2020 względem wymagań minimalnych

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo otrzymane 16 października 2020 roku, znak OT.4331.36.2020.ML.8 w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu **leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”** względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, która nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388), **Takeda Pharma sp. z o. o. będący Wnioskodawcą, przedstawia poniżej szczegółowe odpowiedzi, natomiast wymagane aktualizacje zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej, analizie wpływu na system ochrony zdrowia oraz modelu ekonomicznym, przesłanych jako załączniki do niniejszego pisma.**

I. Uwagi do całości analiz

I.1. Wniosek dotyczy zniesienia ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem (WED) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Obecny zapis „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej” ma zostać zastąpiony zapisem „leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Łączny czas leczenia pacjenta wedolizumabem zależy od decyzji lekarza.” Natomiast przedstawione analizy tylko częściowo odpowiadają temu problemowi decyzyjnemu. Znaczną część analizy klinicznej (AKL) obejmuje opis wyników badań GEMINI II i Watanabe 2020, w których przerwanie lub kontynuacja dalszego leczenia następowała już po terapii indukcyjnej (patrz pkt 2), w danych wejściowych do modelu w analizie ekonomicznej (AE) (Tab. 16) dotyczących parametrów klinicznych (skuteczność i bezpieczeństwo) uwzględniono głównie wyniki badania GEMINI II (patrz pkt 3), w analizie wpływu na budżet (BIA) nie uwzględniono, że taka zmiana, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, może się wiązać ze wzrostem liczby pacjentów kierowanych na leczenie wedolizumabem (patrz pkt 4). Biorąc

pod uwagę powyższe, proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały wnioskowanej zmianie w programie lekowym.

Odpowiedź

Komentarz do powyższej uwagi sformułowano w pozostałych odpowiedziach obejmujących część kliniczną i ekonomiczną.

II. Uwagi do analizy klinicznej

Uwaga

II.1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności bezpieczeństwa (§ 2 Rozporządzenia). Nie uwzględniono spełniającego kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy badania obserwacyjnego Alric 2020, opublikowanego online 6 kwietnia 2020 r., a więc przed datą złożenia wniosku.

Odpowiedź

Zgodnie z kryteriami włączenia zdefiniowanymi na poziomie PICOS do przeprowadzonej *Analizy Klinicznej* włączano badania obserwacyjne (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie). Uwzględniano zatem badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach *Programu lekowego B.32*. Natomiast badanie *Alric 2020* to badanie obserwacyjne, retrospektywne, w którym przedstawione wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii WED dotyczą maksymalnie 48-tygodniowego horyzontu obserwacji. W związku z powyższym badanie Alric 2020 nie spełnia kryteriów włączenia i z tego powodu nie zostało uwzględnione w Analizie Klinicznej.

Uwaga

II.2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Według AKL wnioskodawcy we włączonych do analizy głównej badaniach GEMINI II i Watanabe 2020 „w ramach leczenia podtrzymującego, chorych stosujących WED na etapie indukcji, u których obserwowano skuteczność leczenia, zrandomizowano do grup WED lub PLC (...) Taka konstrukcja badania w dużej mierze odzwierciedla warunki praktyki klinicznej, tj. kontynuacja skutecznej terapii WED vs zaprzestanie skutecznej terapii i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego”. Jednak zdaniem analityków Agencji, wyników dla przerwania leczenia wedolizumabem po 6-tygodniowej terapii indukcyjnej lub kontynuacji tego leczenia do 52 tygodni nie można utożsamiać z sytuacją, której dotyczy wnioski, tj. przerwaniem leczenia po 24 miesiącach terapii (łącznie indukcyjnej i podtrzymującej) lub jego kontynuacją. Analiza wnioskodawcy powinna skupiać się na wynikach faz przedłużonych badań lub badaniach obserwacyjnych, w których czas leczenia pacjentów był dłuższy niż 24 miesiące (przedstawione w analizie wnioskodawcy badania: GEMINI LTS i XAP-PK, OBSERV-IBD).

Odpowiedź

Konstrukcja badania *GEMINI II* (tj. leczenie indukcyjne WED, a następnie randomizacja chorych z odpowiedzią na leczenie w 6. tygodniu terapii do grupy kontynuującej leczenie WED lub do grupy PLC) odzwierciedla rozpatrywaną we wniosku refundacyjnym sytuację chorych z ChLC w Polsce. **Należy bowiem w tym miejscu zauważyć, że najistotniejszym aspektem rozpatrywanej sytuacji jest porównanie kontynuacji leczenia wedolizumabem z przerwaniem skutecznego leczenia wedolizumabem, tak jak obecnie wygląda sytuacja refundacyjna w Polsce podyktowana zapisami istniejącego Programu Lekowego B.32.** Zgodnie z powyższą narracją – wykonanie takiego porównania umożliwiają dane z badania *GEMINI II*.

Należy podkreślić, że niemożliwym jest przedstawienie wyników badania dla bezterminowego horyzontu czasowego. Nie należy również oczekiwać publikacji długoterminowych wyników badania, w którym w jednym z ramion przez wiele lat chorzy z tak ciężkim nasileniem choroby, jak w przypadku rozpatrywanej populacji chorych, otrzymywaliby PLC i leczenie wspomagające (terapię standardową), a więc przez ten cały czas byłiby leczeni suboptymalnie. Z przyczyn etycznych, nie należy też oczekiwać przeprowadzenia badania randomizowanego, w którym chorzy po 2 latach prowadzenia skutecznej terapii zarejestrowanym lekiem (wszyscy chorzy, bez żadnej dodatkowej oceny lekarskiej w zakresie rokowania chorego, jak to ma miejsce w obecnym programie lekowym w Polsce), byłiby randomizowani do ramienia placebo. Wobec tego w *Analizie Klinicznej*, oprócz badania *GEMINI II*, które jako jedyne pozwala na wykonanie analizy porównawczej, przedstawiono dodatkowo dostępne długoterminowe wyniki skuteczności na podstawie badania jednoramiennego *OBSERV-IBD* i *GEMINI LTS*. Badania te choć dotyczą długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii WED, to jednak w przeciwieństwie do *GEMINI II* nie pokazują wyników względnych (w porównaniu z BSC), a więc nie mogą posłużyć do wykonania analizy porównawczej, a właśnie taką analizę należy wykonać w ramach raportu oceny technologii medycznej. **Badanie *GEMINI II*, pomimo ograniczenia, dostarcza najlepszy możliwy zestaw danych (ang. *best available evidence*, BAE) do przeprowadzenia analizy klinicznej i ekonomicznej dla zdefiniowanego problemu decyzyjnego.**

Niejednokrotnie obserwowana jest sytuacja, w której badania kliniczne nie w pełni odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej w Polsce, z uwagi na co raz powszechniejszy fakt, zawężenia populacji objętej finansowaniem w ramach programu lekowego względem populacji pacjentów z badania rejestracyjnego. Zatem niedopasowanie punktu czasowego oceny w badaniu *GEMINI II* względem programu lekowego B.32 nie powinno stanowić podstawy do odstąpienia od prezentacji i uznania wyników tego badania, zgodnie z zasadą BAE.

III. Uwagi do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet

Uwaga

*III.3.a) Wejściowe parametry kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą głównie z badania *GEMINI II* (AE Tab. 16), co nie odzwierciedla wnioskowanej zmiany w programie lekowym (patrz pkt 2);*

Odpowiedź

Wybór źródeł danych dla oszacowań parametrów modelu jest konsekwencją selekcji badań wykonanej w ramach *Analizy klinicznej*. W związku z tym, że badanie *GEMINI II* zostało włączone do *Analizy klinicznej* jako podstawowe badanie randomizowane, na podstawie którego porównywano skuteczność wnioskowanej interwencji oraz komparatora, naturalną konsekwencją było wykorzystanie jego wyników w *Analizie ekonomicznej*, a to pozwoliło zachować spójność pomiędzy poszczególnymi częściami raportu. Bardziej szczegółowe wyjaśnienie przyczyn włączenia badania *GEMINI II* do *Analizy klinicznej* przedstawiono w odpowiedzi na uwagę II.2.

Uwaga

III.3.b) W ramach AE niewystarczająco uzasadniono brak uwzględnienia adalimumabu (ADA) w strukturze modelu. W uzasadnieniu wskazano na: niewielki wpływ rodzaju terapii stosowanej w dalszych liniach leczenia na wynik analizy, brak różnic w skuteczności pomiędzy infliksymabem (INF) oraz ADA. W oparciu o raport nr OT.4320.12.2019 stwierdzono również, że INF jest lekiem pierwszego wyboru w programie lekowych B.32. Powyższe uzasadnienie uznano za niewystarczające, z uwagi na to, że:

- *Nie przedstawiono danych potwierdzających brak różnic w skuteczności INF i ADA;*
- *Nie przedstawiono odpowiednich obliczeń lub wariantu analizy wrażliwości dowodzącego, że brak uwzględnienia ADA w modelu nie wpłynie istotnie na wyniki AE;*
- *W raporcie nr OT.4320.12.2019 ankietowani eksperci kliniczni wskazali, że INF jest lekiem częściej wybieranym ze względu na dłuższy czas leczenia w programie lekowym (PL), natomiast w raporcie brak informacji o tym jaki odsetek pacjentów stosuje INF oraz ADA w pierwszej linii leczenia PL. Zatem opinia ekspertów nie powinna stanowić podstawy do całkowitego pominięcia ADA w modelu. Tym bardziej, że wg danych NFZ za 2018 r. udział INF w PL wyniósł ok. 67%, a udział ADA stanowił ok. 33%.*

Odpowiedź

Zgodnie z ww. uwagą, w zaktualizowanej wersji raportu testowano dodatkowy wariant analizy scenariuszy, w którym to w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa przyjęto ADA zamiast INF jako substancję wykorzystywaną w leczeniu chorych po niepowodzeniu terapii WED (uwzględniono przy tym maksymalnie 1-roczy nieprzerwany czas leczenia ADA w programie lekowym).

Uwaga

III.3.c) W ramach AE nie uwzględniono jednego ze schematów dawkowania wedolizumabu, zgodnego z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz ChPL tj. podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie. Zgodnie z odnalezionymi danymi zwiększenie częstości dawki

podtrzymującej wedolizumabu z 8 tygodni do 4 tygodni u pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie może prowadzić do ponownego uzyskania efektów terapeutycznych.

Odpowiedź

Zgodnie z ChPL Entyvio[®] „u części pacjentów, u których doszło do **zmniejszenia odpowiedzi na leczenie**, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie”. W związku z powyższym w zaktualizowanej wersji raportu testowano dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym to część chorych w fazie leczenia podtrzymującego stosuje dawkowanie WED co 4 tygodnie (

_____). Należy zaznaczyć, że źródło danych ([https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(18\)30636-0/fulltext#secsectitle0070](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)30636-0/fulltext#secsectitle0070)), na które powołuje się Agencja, dotyczy chorych z **utratą odpowiedzi na leczenie**, którzy zgodnie z zapisami programu lekowego B.32 oraz ChPL Entyvio[®] nie są kwalifikowani do dalszego leczenia.

Uwaga

III.4.a) Podczas wyznaczania liczebności populacji „nowi chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa” nie uwzględniono, że liczebność populacji leczonej inhibitorami TNF-alfa będzie cały czas wzrastać o odpowiednią liczbę pacjentów u których leczenie standardowe zakończyło się niepowodzeniem. W arkuszu Populacja w kolumnach R-T w zastosowanej formule powinna zostać dodana odpowiednia liczba pacjentów z populacji „nowi chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego” (kolumny O-Q) z uwzględnieniem udziału inhibitorów TNF w ww. populacji oraz prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF.

Odpowiedź

W zaktualizowanej wersji raportu uzupełniono obliczenia o grupę chorych opisanych w uwadze. _____

Uwaga

III.4.b) W BIA niewystarczająco uzasadniono założenia dotyczące przejęcia rynku przez wnioskowaną interwencję w przypadku wprowadzenia braku ograniczenia czasowego oraz założenia dotyczące wielkości sprzedaży i wynikającej z niej wielkości populacji docelowej.

- W szacunkach populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia (MZ) wyda decyzję o objęciu refundacją, założono że będzie ona równa populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ nie wyda decyzji o objęciu refundacją. Należy jednak zaznaczyć, że przy zmianie zapisów programu lekowego, wedolizumab będzie jedynym lekiem, który nie ma ograniczonego czasu stosowania, co zgodnie z opinią eksperta klinicznego może prowadzić do indukcji popytu.

- Przedstawione w BIA wnioskodawcy (s. 18) następujące założenia:

- „Udziały WED w populacji wchodzących na kolejną linię leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa (...) osiągną poziom obecnych udziałów INF w populacji dorosłych chorych leczonych w Programie lekowym ChLC (...)”
- „Przyjęto, iż ze względu na podobne ograniczenia czasu trwania terapii programie lekowym (ADA i UST – 12 miesięcy, INF i WED – 24 miesiące) WED jest technologią, która będzie stosowana po niepowodzeniu leczenia INF, zaś UST po niepowodzeniu leczenia ADA”

są niedostatecznie uzasadnione. Należy zaznaczyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.32 INF oraz ADA są lekami stosowanymi w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych niezależnie od nasilenia choroby.

Odpowiedź

W zaktualizowanej wersji raportu przedstawiono dodatkowy wariant wynikowy, w którym to w scenariuszu nowym uwzględniono zwiększone udziały chorych rozpoczynających leczenie WED (po niepowodzeniu leczenia standardowego) w stosunku do scenariusza istniejącego. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z danymi ze *Sprawozdań NFZ* za I połowę 2020 r. (opublikowanymi 26 października 2020 tj. po złożeniu pierwotnej wersji raportu) założenia dotyczące udziałów WED w programie lekowym B.32 są i tak bardzo konserwatywne z punktu widzenia wyniku analizy wpływu na budżet (liczba chorych leczonych INF: 933, ADA: 387, WED: 114, UST: 98). Ponadto w związku z tym, że INF oraz ADA są jedynymi lekami w programie lekowym B.32 stosowanymi w populacji chorych cechujących się wytworzeniem przetok okołoodbytowych niezależnie od nasilenia choroby, przyjęcie tak wysokich udziałów WED i zrównanie ich z udziałami INF świadczy o bardzo konserwatywnym podejściu do oszacowania wyników analizy.

Pozostałe prośby

Zwracam się również o aktualizację wykorzystanych źródeł danych kosztowych, w tym obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz zarządzeń Prezesa NFZ, i uwzględnienie aktualnych cen komparatorów – zarówno leków oryginalnych jak i leków biopodobnych.

Odpowiedź

Zgodnie z prośbą Agencji zaktualizowano wymienione źródła danych kosztowych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia, zarządzenia Prezesa NFZ, Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii) oraz uwzględniono aktualny próg opłacalności w oszacowaniach *Analizy ekonomicznej*.



Better Health, Brighter Future

Z wyrazami szacunku,

Ewelina Bernaszuk
Market Access Manager
Takeda Pharma Sp. z o.o.

Załączniki:

1. Entyvio (wedolizumab)_AE_wersja 1.1 z dn. 05.11.2020
2. Entyvio (wedolizumab)_BIA_wersja 1.1 z dn. 05.11.2020
3. Entyvio (wedolizumab)_AE_BIA_wersja 1.1 – plik excel z dn. 05.11.2020