

Warszawa, dnia 23 grudnia 2021 r.

Pan dr Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienie niezgodności analiz przedłożonych dla wniosku o objęcie refundacją leku Inrebic (fedratnibum), względem tzw. wymagań minimalnych, znak pisma: OT.4231.56.2021.NS.4

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo z dnia 2 grudnia 2021 r. znak: OT.4231.56.2021.NS.4 (odebrane w systemie SOLR 3 grudnia 2021 r.), informację o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją **leku Inrebic (fedratnibum)**, kapsułki twarde, 100 mg, 120 kaps., kod GTIN 07640133688596 **w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10: D47.1)”**, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74), **zwane dalej „Rozporządzeniem”**, proszę o przyjęcie poniższych wyjaśnień:

1. Uwaga Agencji: W ramach wszystkich analiz: I.1

Przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych nie było aktualne na dzień złożenia wniosku (pominięto dokument CADTH z 18.06.20211). Ponadto w ramach opisu wytycznych klinicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie opisano wytycznych: NCI 2020, NMPN CARE PROGRAM 2017 oraz ESMO 2015.

Również przeprowadzone wyszukiwanie badań pierwotnych w ramach przeglądu systematycznego nie było aktualne na dzień złożenia wniosku. Pominięto publikacje Mesa 2021 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969273/>) oraz Harrison 2021 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969275/>) dotyczące badań JAKARTA i JAKARTA2.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W analizie uzupełniono dane z rekomendacji CADTH oraz wyniki z publikacji Mesa 2021 i Harrison 2021.

W analizie nie uwzględniono natomiast:

- 1) wytycznych ESMO 2015, ponieważ kryterium włączenia dla wytycznych stanowiła data ich publikacji tj. rok 2017;
- 2) wytycznych NCI 2020 (są to wytyczne amerykańskiego Narodowego Instytutu Nowotworów działającego przy NIH), ze względu na fakt istnienia bardziej aktualnych wytycznych amerykańskich: wytycznych NCCN z 2021 roku.

Wytyczne NMPN CARE PROGRAM 2017 były już uwzględnione w dokumencie (rozdział 3.8.1).

2. Uwaga Agencji: w ramach Analiz Ekonomicznej (AE):

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie podstawowej dla pierwszej linii leczenia (przeprowadzonej techniką minimalizacji kosztów) należy uwzględnić jednakową skuteczność fedratynibu (FED) i ruksolitynibu (RUX). Podejście takie jest uzasadnione wynikami analizy klinicznej, w której wykazano brak istotnych statystycznie różnic dla porównania FED vs RUX

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W ramach Analizy Klinicznej wskazano na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX. W związku z tym, analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Wyniki tej analizy nie uwzględniają różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi interwencjami, a więc nie mają wpływu ani na opłacalność, ani na cenę progową. W analizie uwzględniono różne krzywe przeżycia całkowitego oraz czasu do dyskontynuacji terapii dla fedratynibu i ruksolitynibu w celu wyznaczenia prawidłowych kosztów porównywanych interwencji – wybrane zostały więc najlepsze dostępne dane. Wykorzystanie danych w zakresie odpowiedzi na leczenie wpływa na uzyskiwane przez technologie wartości użyteczności, jednak te nie zostały uwzględnione w wynikach opłacalności (występują wyłącznie w przypadku analizy kosztów konsekwencji, co jednak jest poparte danymi klinicznymi dostępnymi dla tych leków).

W związku z powyższym należy uznać, że analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową (analizę minimalizacji kosztów), w której uwzględniono jednakową skuteczność fedratynibu i ruksolitynibu.

3. Uwaga Agencji: ramach Analiz Ekonomicznej (AE)

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego w ramach analizy klinicznej w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem i przeprowadzonym zestawieniem wyników, analizę ekonomiczną dla tej populacji należy przeprowadzić jedynie w postaci analizy kosztów-konsekwencji. W AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. best available therapy), w związku z czym nie ma podstaw do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów (CUA).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W analizach zaprezentowano zarówno analizę użyteczności kosztów, jak i analizę kosztów-konsekwencji. W mojej ocenie bardziej miarodajną dla oceny stosowania fedratynibu po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem będzie analiza użyteczności kosztów, ze względu na poniższe argumenty:

- 1) W przypadku analizy ekonomicznej, zgodnie z § 5 ust. 2 Rozporządzenia, analiza podstawowa zawiera:
 - § 5 ust. 2 pkt 1: oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych każdej z technologii (Rozdział 10.2. Analizy ekonomicznej wnioskodawcy);
 - § 5 ust. 2 pkt 2 i 3: oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności i ceny progowej (analiza CUA, Rozdział 10.1 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy);

Wnioskodawca może nie przedstawić oszacowań § 5 ust. 2 pkt 2 i 3 (Rozporządzenie dokładnie mówi, że: „dopuszcza się”), a w ich miejsce analizę minimalizacji kosztów (wraz z adekwatną ceną progową), pod warunkiem z § 5 ust. 3 mówiącym o braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a komparatorem (co nie jest zgodne z wnioskami Analizy klinicznej Wnioskodawcy). Rozporządzenie nie dopuszcza więc sytuacji, w której analiza podstawowa może nie zawierać analizy CUA lub CMA, w szczególności, przedstawienie analizy kosztów-konsekwencji nie zwalnia Wnioskodawcy z tego obowiązku. Należy również podkreślić, że zgodnie z art. 12 Ustawy o refundacji., wśród kryteriów decydujących o wydaniu decyzji o objęciu refundacją znajduje się zapis nawiązujący do opłacalności (dokładnie do: „wysokości progę kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość”), co nie jest możliwe do wykazania jedynie w oparciu o analizę kosztów konsekwencji (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

- 2) Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności-kosztów, a w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. Należy zauważyć, że zgromadzone wyniki w ramach analizy klinicznej świadczą jednoznacznie o znacząco wyższej skuteczności fedratynibu w porównaniu z komparatorem. Trudno tutaj mówić o równoważności klinicznej fedratynibu i BAT - tym samym wybór analizy użyteczności kosztów zamiast minimalizacji kosztów należy uznać za najbardziej miarodajny do oceny skuteczności fedratynibu.
- 3) Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów. W mojej ocenie dane przedstawione w ramach Analizy Klinicznej uzasadniają przeprowadzenie analizy użyteczność- kosztów.
- 4) Należy wskazać, iż w dotychczasowej praktyce, Agencja wielokrotnie w ramach oceny przeprowadzanej dla innych leków, gdzie nie były dostępne randomizowane badania

kliniczne porównujące interwencję z komparatorem (np. postępowania dla leków Signifor¹, Rozlytrek², Xtandi³ i Adcetris⁴) w analizach weryfikacyjnych przytaczała wyniki oszacowań analizy użyteczności-kosztów. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na treść art. 8 ust. 2 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego tj. zasady stosowania tych samych rozstrzygnięć w takich samych stanach faktycznych i prawnych (*Organy administracji publicznej bez uzasadnionej przyczyny nie odstępują od utrwalonej praktyki rozstrzygania spraw w takim samym stanie faktycznym i prawnym.*). Kierując się m.in. przytoczoną zasadą Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy użyteczności-kosztów.

4. Uwaga Agencji:

Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

a. zgodnie z informacją zawartą w ChPL Inrebic „zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych zgodnie z lokalną praktyką przez pierwsze 8 tygodni leczenia i kontynuowanie ich stosowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi”. Należy uwzględnić koszt leków przeciwwymiotnych w analizie.

b. W analizie należy uwzględnić dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej dla populacji polskiej (uwzględniono dane brytyjskie).

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono w rozdziale 10.2 analizy ekonomicznej. Współczynniki kosztów użyteczności zostały zaprezentowane w rozdziale 10.1.

W ramach analizy uzupełniono oszacowania w zakresie kosztów stosowania leków przeciwwymiotnych oraz uwzględniono dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej dla populacji polskiej.

5. Uwaga Agencji: W ramach Analizy wpływu na budżet (AWB)

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: AWB nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6245-187-2019-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7294-34-2021-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7357-60-2021-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4137-114-2015-zlc>

W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 i 4, 5, 6 z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Dla leku fedratynib w ramach 1 linii leczenia uwzględniono analogiczne kryteria kwalifikacji do programu B.81 jak dla ruksolitynibu, czyli leku obecnie refundowanego. Druga linia leczenia fedratynibem obejmuje wyłącznie chorych leczonych wcześniej ruksolitynibem.

W związku z powyższym, w podstawowym wariantcie oszacowania AWB, celem określenia populacji docelowej dla fedratynibu, wykorzystano dane refundacyjne NFZ dla ruksolitynibu, wskazujące na liczbę chorych rzeczywiście leczonych w programie lekowym. Są to precyzyjne dane o wysokiej wiarygodności – z tego względu oparto na nich analizy.

Zgodnie jednak z wezwaniem do uzupełniania raportu względem minimalnych wymagań, w uzupełnionej analizie wykonano dodatkowe oszacowania AWB przy wykorzystaniu danych epidemiologicznych. Należy jednak podkreślić wyłącznie eksploracyjny charakter tak wykonanych kalkulacji. Traktowanie tych wyliczeń jako scenariusza, który realnie mógłby zaistnieć, wobec wyżej wymienionych danych NFZ, może wprowadzić w błąd podmiot decydujący o środkach, jakie należy zabezpieczyć na refundację leków. Przedstawione wyliczenia mają w mojej ocenie charakter analizy wrażliwości.

6. Uwaga Agencji: W ramach analizy wpływu na budżet

AWB nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Przedstawione oszacowania wydatków NFZ w 2020 r. nie odzwierciedlają kosztów leczenia wszystkich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W oszacowaniach tych nie uwzględniono kosztów leczenia pacjentów po nieskuteczności terapii ruksolitynibem.

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Oszacowania zostały uzupełnione o koszt leczenia pacjentów po nieskuteczności terapii ruksolitynibem.

7. Uwaga Agencji

W przedłożonych analizach wykorzystano nieopublikowane dane kliniczne (np. odsetek pacjentów wymagających suplementacji tiaminy; zdarzenia niepożądane) pochodzące z CSR, które nie zostały udostępnione wraz ze złożonym wnioskiem

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Źródła danych zostały uzupełnione.

8. Uwaga Agencji

Dodatkowo proszę również o:

- *uwzględnienie w analizie klinicznej wyników przeglądu systematycznego Sureau 2021 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34315858/>) oraz uaktualnionych wyników badania JAKARTA zawartych w publikacji Pardanani 2021 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331348/>) zidentyfikowanych przez analityków Agencji w ramach weryfikacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy;*
- *uwzględnienie w ramach opisu wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie złożenia wniosku rekomendacji Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA z 10.20215) oraz aktualnych wytycznych klinicznych NCCN wersja 2.20216;*
- *aktualizację cen leków uwzględnionych w analizie tak, aby pochodziły z najbardziej aktualnego wykazu leków refundowanych i komunikatu NFZ w zakresie średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych.*

Odpowiedź Wnioskodawcy:

W analizie zostały uwzględnione wyniki przeglądu systematycznego Sureau 2021 oraz publikacji Pardanani 2021 do badania JAKARTA, jak również rekomendacja G-BA i najnowsza wersja wytycznych NCCN.

Ceny leków zostały zaktualizowane. Zaktualizowany został również próg opłacalności.

Załączniki:

- 1) Analiza racjonalizacyjna 1.1.
- 2) Analiza problemu decyzyjnego 1.1.
- 3) Analiza kliniczna 1.1.
- 4) Analiza ekonomiczna 1.1.
- 5) Analiza wpływu na budżet 1.1.
- 6) Model AR 1.1.
- 7) Model AE i BIA 1.1.

Z poważaniem,
Katarzyna Pawluczyk
Dyrektor ds. Market Access