

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



Warszawa, dnia 19 stycznia 2022 r.

Sz. P.

Roman Topór-Mądry

Prezes

**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

nr ref. JC/MEA/08/01/2022

znak sprawy: OT.4231.62.2021.AKP.2

Dotyczy: uzupełnienia analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych: Spravato, Esketaminum, Aeroszol do nosa, roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”,

Szanowny Panie Prezesie,

działając w imieniu wnioskodawcy, tj. Spółki Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o. (dalej jako: „Spółka”), przekazuję odpowiedź na uwagi do analiz HTA dołączonych do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego:

- Spravato, Esketaminum, Aeroszol do nosa, roztwór, 28 mg, 1, fiol. 2 dawki, kod GTIN: 05413868117400

Stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”.

**Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.4231.62.2021.AKP.2 dot. analizy HTA dla leku
Spravato®**

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

- 1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):*
 - a. Nie uwzględniono następujących publikacji:*
 - rekomendacji refundacyjnych: PBAC 2021, IQWIG 2021;
 - wytycznych klinicznych: Kasper 2020, McIntyre 2021.

Rekomendacje refundacyjne PBAC 2021 i IQWIG 2021 oraz wytyczne kliniczne Kasper 2020 zostały uwzględnione w Analizie problemu decyzyjnego, z kolei odstąpiono od uwzględniania publikacji McIntyre 2021 ze względu na to, że informacje w niej zawarte są jedynie przeglądem wiedzy na temat skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji ketaminy oraz esketaminy u osób dorosłych z depresją

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



lekooporną. Zawarte są w niej również wskazówki dotyczące wdrożenia tych terapii w praktyce klinicznej, które jednak nie stanowią klasycznych wytycznych.

- b. *Opis rekomendacji refundacyjnych przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (APD) jest niewystarczający, gdyż został ograniczony do wskazania, czy dana rekomendacja jest pozytywna bądź negatywna i jakiej populacji dotyczy (rozdz. 4.1.1 APD). W APD należy streścić główne argumenty przedstawione w odnalezionych rekomendacjach.*

W Analizie problemu decyzyjnego opis rekomendacji refundacyjnych został poszerzony o główne argumenty przedstawione w odnalezionych rekomendacjach.

- c. *W analizie klinicznej (AKL) nie uwzględniono badań pierwotnych dotyczących skuteczności praktycznej; badania takie zostały wykluczone m.in. ze względu na niewłaściwą metodykę (Tab. 91 s. 249 AKL). W AKL należy przedstawić dowody dotyczące skuteczności praktycznej.*

W Analizie klinicznej nie uwzględniono badania Soledad Capeda 2021, w którym przeprowadzono analizę retrospektywną z wykorzystaniem dwóch dużych amerykańskich baz danych dotyczących opieki zdrowotnej. Zidentyfikowano chorych leczonych esketaminą, opisano ich charakterystykę wyjściową i porównano z charakterystyką wyjściową chorych z depresją lekooporną oraz chorych poddawanych przezczaszkowej stymulacji magnetycznej. Publikacja nie została uwzględniona w analizie, gdyż zawarte i porównywane są w niej jedynie dane dotyczące chorych na początku badania, brak jest wyników dotyczących skuteczności czy bezpieczeństwa.

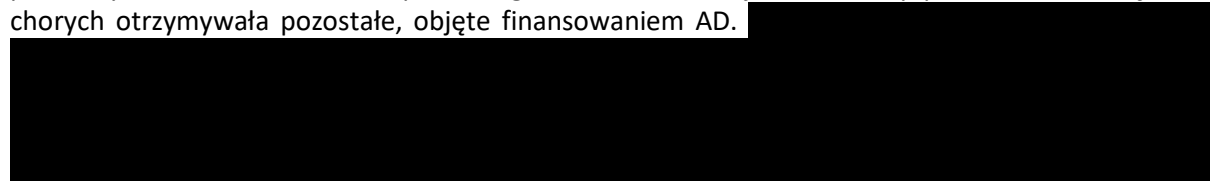
II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

2. *Przegląd nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia):*

Według wnioskodawcy (Tab. 1 s. 24 AKL) komparatorami dla ocenianej interwencji są: „leki przeciwdepresyjne stanowiące aktualną praktykę kliniczną (...)” oraz „leki przeciwdepresyjne stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami wspomagającymi (...)”. Tymczasem odnalezione badania pierwotne jako komparator uwzględniają jedynie placebo stosowane w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI).

W takim wypadku należy dokonać zestawienia wyników badań dotyczących ocenianej interwencji i badań dotyczących wszystkich pozostałych technologii alternatywnych. Ponadto wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, pozwalające na porównanie ocenianej interwencji z technologiami alternatywnymi, powinny być przedstawione w ramach analizy głównej AKL w sposób bardziej szczegółowy, pozwalający na porównanie ocenianej interwencji z poszczególnymi komparatorami.

W Analizie klinicznej przedstawiono wyniki badań, w których w ramieniu komparatora stosowano PLC w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi: takimi jak duloksetyna, escitalopram, sertralina czy wenlafaksyna, spośród których jedynie escitalopram nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Może to stanowić pewne ograniczenie analiz, jednak należy podkreślić, że większość chorych otrzymywała pozostałe, objęte finansowaniem AD.



Próba odniesienia wyników dla eksetaminy do wyników wszystkich innych możliwych do zastosowania leków cechowałaby się bardzo niską wiarygodnością a wnioskowanie na podstawie takich zestawień nie niosłoby wartości merytorycznej. Na fakt ten zwrócono uwagę we wstępnej rekomendacji NICE² dla eksetaminy, w której odstąpiono od analizy wyników metaanalizy sieciowej dla porównania z innymi komparatorami, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badań a tym samym brak wiarygodności uzyskanych wyników. W związku z tym w opracowaniu odstąpiono od zestawienia wyników badań dotyczących ocenianej interwencji i badań dotyczących wszystkich pozostałych technologii alternatywnych. Podkreślić należy jednak, że w analizie uwzględniono przegląd systematyczny Dold 2020, autorzy którego odnosili wielkość efektu uzyskiwanego podczas terapii esketaminą do terapii efektu dla terapii skojarzonej za pomocą leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych II generacji. Wykazano w niej, większy efekt uzyskiwany u chorych leczonych esketaminą. Potwierdza to wyniki niniejszej analizy uzyskane w badaniach bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

3. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia):

- a. W AE występują rozbieżności między zakresem komparatorów objętych przez dane wejściowe dotyczące efektów zdrowotnych, a zakresem komparatorów uwzględnionych w danych kosztowych. Badania dotyczące skuteczności komparatorów nie obejmują wszystkich technologii alternatywnych. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności pochodzą z badań pierwotnych, w których komparatorem dla ocenianej interwencji było placebo stosowane w skojarzeniu z doustnymi lekami antydepresyjnymi z grupy SNRI lub z grupy SSRI,*

Należy podkreślić, że przyjęte w Analizie ekonomicznej dane wejściowe dotyczące efektów zdrowotnych uwzględnionych komparatorów pochodzą z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w Analizie klinicznej, co zapewnia spójność całego raportu HTA. Wytyczne kliniczne nie wskazują, z którymi konkretnie lekami przeciwdepresyjnymi należałoby się porównywać, w związku z tym w analizie wszystkie te technologie potraktowano jako jeden komparator zbiorczy. W Analizie klinicznej przedstawiono wyniki badań, w których w ramieniu komparatora stosowano placebo w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi takimi jak wenlafaksyna, duloksetyna, escitalopram, sertralina.

²National Institute for Health and Care Excellence, *Appraisal consultation document Esketamine for treating treatment-resistant depression*, NICE 2020

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



[REDACTED] Jak podkreślono w odpowiedzi na uwagę 2. zestawiane skuteczności wszystkich kombinacji leków przeciwdepresyjnych wiązałoby się ze zbyt niską wiarygodnością opracowania, a uwzględnione badania kliniczne są wystarczająco wiarygodne dla wnioskowania o skuteczności komparatora zbiorczego.

- b. Ze względu na brak danych dotyczących porównania skuteczności ocenianej interwencji z częścią komparatorów (patrz pkt a), w AE należy dodatkowo przedstawić zestawienie kosztów miesięcznej terapii jednego pacjenta dla wszystkich schematów leczenia przeciwdepresyjnego stosowanych w ocenianym wskazaniu, zgodnie z informacjami dotyczącymi wyboru komparatorów przedstawionymi w APD wnioskodawcy.

W zaktualizowanej wersji raportu przedstawiono koszty poszczególnych technologii uwzględnionych w gronie komparatorów w przeliczeniu na 4-tygodniowy (w przybliżeniu miesięczny) cykl modelu, by zapewnić porównywalność z kosztami wnioskowanej technologii (schemat dawkowania leku Spravato® ulega zmianie co 4 tygodnie w początkowej fazie leczenia).

- c. Do zaproponowanego programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy w wieku 18-75 lat. [REDACTED]

Model powinien uwzględniać wyniki zdrowotne dla całego zakresu wiekowego wnioskowanej populacji.

Zgodnie z przyjętymi założeniami chory wchodzi do modelu w wieku ok. 45,6 lat i kontynuuje terapię wnioskowaną technologią tak długo, jak na nią odpowiada. [REDACTED]

[REDACTED] Należy także zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy testowano alternatywne wartości wszystkich wymienionych w uwadze parametrów, dzięki czemu zminimalizowano niepewność związaną z oszacowaniami wyników analizy.

[REDACTED]

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, alternatywne wartości parametrów oszacowanych na podstawie tych danych zostały w szerokim zakresie przetestowane w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy.

5. *Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia):*
 - a. *Nie testowano alternatywnego dawkowania esketaminy w ramach analizy wrażliwości.*

W zaktualizowanej wersji raportu w ramach analizy scenariuszy przetestowano wpływ alternatywnych schematów dawkowania esketaminy na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.

- b. *Wnioskodawca odstąpił od wykonania analizy probabilistycznej, uzasadniając to w następujący sposób „Wyniki analizy wrażliwości (...) wskazują jednak, że*

[REDACTED]

Powyższe uzasadnienie jest niewystarczające. Należy zaznaczyć, że analiza probabilistyczna (PSA) polega na jednoczesnym, (pseudo)losowym wyborze wartości wielu parametrów i pozwala na lepsze określenie niepewności związanej z wnioskowaniem z analizy.

[REDACTED]

W zaktualizowanej wersji raportu przeprowadzono analizę probabilistyczną.

IV. *W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):*

6. *BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).*

[REDACTED]

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



[Redacted]

[Redacted]

Natomiast zgodnie z informacjami przedstawionymi np. w Programie zapobiegania depresji w Polsce na lata 2016 – 2020: „W badaniu EZOP Polska stwierdzono, że u 3% mieszkańców kraju w wieku produkcyjnym wystąpił w ciągu dotychczasowego życia przynajmniej jeden epizod depresyjny o dowolnym nasileniu. Według przytoczonego badania dotyczy to 766 tys. osób, które w ciągu dotychczasowego życia doświadczyły epizodu depresyjnego. Dane te nie uwzględniają jednak populacji dzieci i osób powyżej 65 r.ż.”

Przedstawione w uwadze wyniki badania EZOP nie dotyczą populacji docelowej rozpatrywanej w raporcie. W dostępnej literaturze można odnaleźć bardzo rozbieżne dane epidemiologiczne dotyczące liczby lub odsetka chorych z depresją w Polsce.

[Redacted]

7. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):

a. W BIA Wnioskodawcy (rodz. 2.5) i w modelu BIA ([Redacted]) sposób oszacowania populacji docelowej został przedstawiony w sposób niewystarczający, co utrudnia weryfikację. Kolejne etapy oszacowania populacji należy przedstawić bardziej szczegółowo, w formie tabelarycznej, z podaniem poszczególnych wyników i źródeł danych. Tab. 3 s. 21 BIA nie zawiera wszystkich koniecznych danych.

[Redacted]

[Redacted]

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



[REDACTED]

W zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet przedstawiono tabelę, w której zaprezentowano kolejne etapy oszacowania populacji docelowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

V. Wskazanie źródeł danych:

8. *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia):*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Plik ten załączono wraz z zaktualizowaną wersją raportu.

[REDACTED]

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371>

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



Dodatkowe prośby:

Proszę również o aktualizację analiz względem: aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość obowiązującego od dnia 29 października 2021 r. zgodnego z Komunikatem Prezesa AOTMiT, Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

W oszacowaniach przedstawionych w zaktualizowanej wersji raportu uwzględniono próg opłacalności obowiązujący od dnia 29 października 2021 r., a także Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązujące w momencie składania uzupełnień oraz aktualne komunikaty DGL.

W imieniu Wnioskodawcy

Agnieszka Krzyżanowska

Health Economic, Market Access and
Reimbursement Head

Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o

Załączniki:

1. Analiza problemu decyzyjnego v. 1.1 (wersja czarna i biała)
2. Analiza ekonomiczna v. 1.1 (wersja czarna i biała)
3. Analiza wpływu na budżet v. 1.1. (wersja czarna i biała)
4. Arkusz kalkulacyjny dla AE i BIA v. 1.1.
5. Analiza racjonalizacyjna v. 1.1 (wersja czarna i biała)
6. Arkusz kalkulacyjny dla AR v. 1.1.

7.

8.

9.

