

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 17 lutego 2022 r.

**Sz. P.**

**Roman Topór-Mądry**

**Prezes**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**nr ref. JC/MEA/17/02/2022**

**znak sprawy:** OT.4231.62.2021.AKP.14

**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.14 dot. analizy HTA dla leku Spravato®**

*I W ramach analizy klinicznej (AKL):*

- 1. 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 wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu 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*

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



*główniej AKL w sposób bardziej szczegółowy, pozwalający na porównanie ocenianej interwencji z poszczególnymi komparatorami.*

*W odpowiedzi Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. z dnia 19 stycznia 2022 r., wskazano że „w analizie uwzględniono przegląd systematyczny Dold 2020, autorzy którego odnosili wielkość efektu uzyskiwanego podczas terapii esketaminą do efektu dla terapii skojarzonej za pomocą leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych II generacji.” Należy jednak zwrócić uwagę, że w AKL wnioskodawcy przedstawiono jedynie w formie opisowej główne wyniki i wnioski przeglądu Dold 2020, a sam przegląd obejmuje porównanie esketaminy tylko z sześcioma lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, które nie odpowiadają lekom uwzględnionym w stosowanych w Polsce schematach doustnego leczenia antydepresyjnego przedstawionych w AE i BIA wnioskodawcy (AE Wnioskodawcy s. 36-37).*

Odpowiedź: Proces leczenia depresji lekoopornej jest złożony i nie istnieją jednolite sekwencje terapeutyczne, które powinny być zastosowane w określonej kolejności. Terapia jest dostosowywana do stanu klinicznego chorego i wcześniej stosowanych terapii. W wytycznych klinicznych opisywane są możliwe ścieżki postępowania tj.:

- optymalizacja dawki i czasu przyjmowania leku przeciwdepresyjnego;
- zmiana leku przeciwdepresyjnego;
- łączenie leków przeciwdepresyjnych;
- potencjalizacja;
- terapie nefarmakologiczne.

Nie wskazuje się jednak, która z nich jest najbardziej odpowiednim sposobem postępowania, jak również nie wymienia konkretnych leków przeciwdepresyjnych, a bardziej uwzględnia określone grupy leków. Taka sytuacja podyktowana jest w dużej mierze mnogością dostępnych opcji terapeutycznych, których zastosowanie jest bezpośrednio związane ze stanem klinicznym chorego w momencie włączenia leczenia czy skłonnością do stosowania się do zaleceń. Trzeba pamiętać, że w przeciwieństwie do leków stosowanych w wielu chorobach, gdzie dawka leku jest stała i dostosowywana w szczególnych sytuacjach związanych z występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych, w leczeniu depresji proces ten jest zindywidualizowany.

Jak wskazano w odpowiedzi na pismo OT.4231.62.2021.AKP.2 w analizie klinicznej uwzględniono wyniki badania, w którym wykonano porównanie esketaminy z powszechnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi. Wnioskodawca stoi na stanowisku, że przy niezwykle szerokim zakresie możliwych do zastosowania w praktyce klinicznej leków oraz skojarzeń leków wykonywanie zestawienia wyników dla esketaminy z wszystkimi możliwymi opcjami terapeutycznymi jest bezcelowe a ograniczenia takiego wnioskowania wynikające z heterogeniczności badań w szczególności w zakresie charakterystyki populacji w nich uczestniczących sprawiają, że uzyskane wyniki będą nieinterpretowalne i a ich analiza może prowadzić do błędnych wniosków.

Co istotne korzyści ze stosowania leków przeciwdepresyjnych należy rozpatrywać zarówno w aspekcie krótko jak i długookresowym. W krótkim okresie czasu niezwykle istotne jest jak najszybsze zminimalizowanie objawów choroby i uzyskanie odpowiedzi lub remisji klinicznej, tak aby umożliwić choremu funkcjonowanie społeczne. Z kolei długookresowa ocena skuteczności ma na celu ocenę utrzymywania się efektu terapeutycznego w czasie. Program badawczy dla esketaminy obejmował zarówno badania krótkookresowe jak również długookresowe, w których część chorych kontynuowała terapię rozpoczętą w ramach badań krótkookresowych. W Zaleceniach Konsultanta Krajowego z 2021

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



podkreślono, że esketamina stosowana donosowo w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym zmniejszyła ryzyko nawrotu o 51% wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję i o 70% wśród tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź w porównaniu z leczeniem przeciwdepresyjnym i placebo.

Obrazuje to jednoznacznie znaczną korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem tego leku.

Uwzględniając złożoną metodykę badań dla eksetaminy, wykonanie zestawień wyników tych badań z badaniami dla innych leków, których częstość stosowania w porównaniu z wanflaksyną czy duloksetyna nie będzie niosło wartości merytorycznej.

Zgodnie z uwagą, uwzględnione w analizie przeglądy systematyczne zostaną opisane w sposób bardziej szczegółowy.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej przeglądu systematycznego Dold 2020 należy zwrócić uwagę, że pomimo, że uwzględnione w nim komparatory nie odpowiadają w pełni tym zdefiniowanym w analizie klinicznej to pozwalają do wykazanie możliwej różnicy w efekcie terapeutycznym dla porównania stosowania eksetaminy i strategii terapeutycznej jaką jest potencjalizacja.

## II. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

*2a. 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, podczas gdy oszacowania kosztów przedstawione w AE dotyczą wszystkich schematów leczenia przeciwdepresyjnego stosowanych w ocenianym wskazaniu, zgodnie z danymi uzyskanymi z [REDACTED]*

*Przytoczone w odpowiedzi Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. z dnia 19 stycznia 2022 r. uzasadnienie, że „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” jest niewystarczające. Uwzględnienie w modelu efektów zdrowotnych z badań obejmujących tylko cztery doustne leki antydepresyjne (AD), przy równoczesnym uwzględnieniu w ramieniu komparatora kosztów wszystkich stosowanych w Polsce schematów doustnego leczenia antydepresyjnego, [REDACTED] schematów (AE Wnioskodawcy s. 36-37), nie zapewnia spójności analiz. Tym bardziej, że w analizach nie wykazano porównywalnej skuteczności wszystkich [REDACTED] schematów AD, których koszty uwzględniono (w odniesieniu do skuteczności wykazanej w badaniach dla czterech leków stosowanych w konkretnych odsetkach). Jeśli istnieją takie dowody, należy je przedstawić. Ponadto należy przeprowadzić analizę wrażliwości, w której liczba i rodzaj schematów AD uwzględnionych w danych wejściowych dotyczących efektów zdrowotnych, odpowiadać będzie schematom AD uwzględnionym w kosztach. Zasadne wydaje się też przetestowanie alternatywnych struktur kosztów w ramieniu komparatora (i terapii dodanej w ramieniu interwencji), celem wykazania jaki to ma wpływ na wyniki.*

*Wnioskodawca uzasadnia przyjęte podejście tym, że [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]

Ponadto należy podkreślić niespójność w zakresie procentowego udziału uwzględnionych w kosztach doustnych leków przeciwdepresyjnych w ramieniu ocenianej interwencji i w ramieniu komparatora. W ramieniu ocenianej interwencji odsetki AD przytoczono za badaniem klinicznym TRANSFORM-2, zakładając stosowanie tylko czterech AD, tak jak w badaniu TRANSFORM-2 (duloteksyna 52,63%, escitalopram 18,42%, setralina 14,04%, wenlafaksyna 14,91%). W ramieniu komparatora odsetki przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] duloteksyna [REDACTED] vs 56,0%,  
escitalopram [REDACTED] vs 15,6%, setralina [REDACTED] vs 14,7%, wenlafaksyna [REDACTED] vs 13,8%.

Odpowiedź: Należy podkreślić, że przyjęte w Analizie ekonomicznej dane wejściowe dotyczące efektów zdrowotnych w ramieniu komparatora muszą pochodzić z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w Analizie klinicznej, by zapewnić spójność całego raportu HTA. Powody, dla których w ramach Analizy klinicznej uwzględniono taki zestaw badań klinicznych, przedstawiono w odpowiedzi na uwagę 1. W celu zapewnienia spójności pomiędzy analizami, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym uwzględniono tylko komparatory opisane w analizie klinicznej.

Dodatkowo przetestowano alternatywne udziały poszczególnych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w ramieniu komparatora, zgodne z odsetkami dla poszczególnych substancji czynnych wymienionymi w ostatnim akapicie uwagi (obszar modelowany jako: „Źródło danych dla udziałów substancji czynnych stosowanych w terapii lekami przeciwdepresyjnymi”).

Warto także zaznaczyć, że w przekazanej wersji 1.1. Analizy ekonomicznej oraz Analizy wpływu na budżet przedstawiono wariant analizy scenariuszy, w ramach którego testowano alternatywne udziały poszczególnych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w ramieniu interwencji w ramach obszaru modelowanego jako: „Źródło danych dla udziałów leków z grupy SSRI i SNRI stosowanych w skojarzeniu z esketaminą”.

[REDACTED]

2b. Do zaproponowanego programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy w wieku 18-75 lat.

[REDACTED]

- odsetki chorych stosujących esketaminę z selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) uwzględniono na podstawie danych dla ramienia ESK+AD z badania TRANSFORM-2,

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] Projekt programu lekowego, w tym zapisy dotyczące wieku włączanych pacjentów, zostały zaakceptowane przez wnioskodawcę w dn. 1 grudnia 2021 r. w piśmie skierowanym do Ministerstwa Zdrowia.

Odpowiedź: W aneksie do raportu HTA przedstawiono wariant analizy scenariuszy, w ramach którego testowano uwzględnienie danych dla populacji w wieku 18-64 lat oraz  $\geq 65$ . roku życia (obszar modelowany jako: „Źródło danych dla oszacowania parametrów modelu”). [redacted]

3. [redacted]

[redacted] Informacje przedstawione w modelu nie pozwalają jednak na weryfikację poprawności danych liczbowych wprowadzonych do modelu.

[redacted] Weryfikacja przeprowadzana przez NICE nie zastępuje weryfikacji przeprowadzanej przez Agencję.

Odpowiedź: Źródła danych do wymienionych badań zostały dołączone wraz z niniejszym pismem. Ponadto w aneksie do raportu HTA wartości niepublikowane zostały wymienione w tabeli i przyporządkowano im odpowiednie źródła.

III. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

4. [redacted]

[redacted], konieczne jest przeprowadzenie oszacowań w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne. W BIA nie przedstawiono uzasadnienia, dlaczego odstąpiono od uwzględnienia alternatywnych danych, [redacted]

Przedstawiony w odpowiedzi Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. z dnia 19 stycznia 2022 r. argument, iż [redacted] nie uzasadnia odstąpienia od alternatywnego sposobu oszacowania populacji. [redacted]

podobnie jak oszacowania przedstawione w analizie wnioskodawcy i nie stanowią alternatywnego źródła danych. W analizie wrażliwości należy przetestować wariant uwzględniający oszacowanie populacji wykonane w oparciu o alternatywne dane epidemiologiczne.

Odpowiedź: W aneksie przedstawiono alternatywny sposób oszacowania populacji. [redacted]

5. W BIA Wnioskodawcy (rodz. 2.5) i w modelu BIA [redacted] sposób oszacowania populacji docelowej został przedstawiony w sposób [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



*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.*

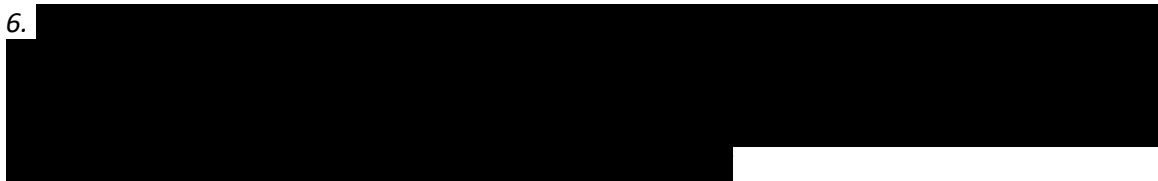
*W odpowiedzi z dnia 19 stycznia 2022 r. Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. przedstawiono kolejne etapy oszacowania. Natomiast w wyniku weryfikacji analitycy Agencji otrzymali rozbieżne wartości liczebności populacji docelowej względem wartości przedstawionych w tabeli 1 AE Wnioskodawcy, s. 19 (zestawienie przedstawiono w tabeli – załącznik 1). Proszę o wyjaśnienie metody projekcji danych i zaistniałych rozbieżności.*

Odpowiedź:



*IV. Wskazanie źródeł danych:*

6.



*W celu umożliwienia weryfikacji wskazanych wyżej niepublikowanych danych, powinny one być dostarczone Agencji.*



Odpowiedź: Źródła danych do wymienionych badań zostały dołączone wraz z niniejszym pismem. Ponadto w aneksie do raportu HTA wartości niepublikowane zostały wymienione w tabeli i przyporządkowano im odpowiednie źródła.

W imieniu Wnioskodawcy

Agnieszka Krzyżanowska

Health Economic, Market Access and  
Reimbursement Head

Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o

Załączniki:

1. Aneks do raportu HTA
2. Arkusz kalkulacyjny dla AE i BIA v. 1.2.
3. Analiza kliniczna v.1.1 (wersja biała i czarna)
4. Publikacje wykorzystane w ramach uzupełnień