

Warszawa, 22 marca 2024 r.

Nr ref UCB: MA/128/03/2024

**Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Zastępca Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji**

dot.: Pisma OT.423.1.4.2024.2.DR z dnia 1 marca 2024 roku

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo, sygn.: OT.423.1.4.2024.2.DR z dnia 1 marca 2024 r., dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN 05413787222452, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”, 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),

w imieniu Vedim Sp. z o.o. w załączeniu przedkładam zaktualizowane dokumenty spełniające wymagania określone w rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. Przedmiotowe analizy przesyłam także w tzw. wersji zażółconej oraz wersji zaczerpniętej (przeznaczonej do publikacji).

W załączeniu przekazuję również odniesienie do uwag zawartych w piśmie OT.423.1.4.2024.2.DR dot. analiz HTA dla leku Bimzelx.

Jednocześnie w imieniu Wnioskodawcy informuję, iż wszelkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie a także zawarte we wniosku informacje dotyczące proponowanych cen, mechanizmu podziału ryzyka, wnioskowanego wskazania, dane o cenach i refundacji w państwach członkowskich UE/EFTA a także wszelkie informacje zaczernione w analizach HTA przekazanych do Agencji stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 1233, z późn. zm.) tj. informacje posiadające wartość gospodarczą, które jako całość lub w szczególnym zestawieniu i zbiorze ich elementów nie są powszechnie znane osobom zwykle zajmującym się tym rodzajem informacji albo nie są łatwo dostępne dla takich osób, o ile uprawniony do korzystania z informacji lub rozporządzania nimi podjął, przy zachowaniu należytej staranności, działania w celu utrzymania ich w poufności, a zatem dostęp do przedmiotowych informacji podlega ograniczeniu na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902, z późn. zm.).

Wszystkie wskazane powyżej informacje powinny być traktowane jako stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa, a tym samym jako informacje poufne i wymagające utajnienia na każdym etapie w zakresie wnioskowanego procesu refundacyjnego, zwłaszcza na etapie publikacji przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT.

Z uwagi na brak możliwości zaczernienia informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa zawartych w modelach obliczeniowych do analizy ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej, wnosimy o nieujawnianie również tych modeli i objęcie ich poufnością.

Z poważaniem,

Jolanta Siporska
Patient Access & External Engagement Lead



I.1 Uwaga Agencji

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy klinicznej wyszukiwania Wnioskodawcy zostały wykonane w dniach 19.06.2023 r. (interwencja) i 10 stycznia 2023 r. (komparatory). Uprzejmie proszę o aktualizację powyższych wyszukiwań.

Dodatkowo, w analizie ekonomicznej posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (uwzględniono zarządzenie za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne było zarządzenie za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2023r.).

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zgodnie z prośbą wyszukiwanie w przeglądzie dla interwencji oraz w przeglądzie dla komparatorów zostało zaktualizowane. Dodatkowo zaktualizowano również wytyczne kliniczne, rekomendacje finansowe dla interwencji i Obwieszczenie MZ w *Analizie Problemu Decyzyjnego*. W zaktualizowanej wersji raportu uwzględnione zostaną obowiązujące aktualnie koszty poszczególnych technologii lekowych.

II.1 Uwaga Agencji

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:



[REDACTED]

Odpowiedź Wnioskodawcy

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W Analizie Klinicznej przegląd Wnioskodawcy został szczegółowo opisany w poszczególnych rozdziałach AKL. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji przegląd systematyczny dla komparatorów został w pełni zaktualizowany i opisany w AKL.

. II.2 Uwaga Agencji

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie: charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego w opisie komparatorów uwzględniono dawkowanie leków zgodnie z odpowiednimi ChPL, natomiast w



Inspired by patients.
Driven by science.



uzgodnionym programie lekowym inaczej zdefiniowano dawkowanie poszczególnych komparatorów z uwagi na uwzględnienie dawkowania określonego w aktualnych ChPL oraz na podstawie rekomendacji EULAR/ASAS.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W PICOS przyjęto dawkowanie z odpowiednich ChPL dla komparatorów. Zapis w Programach lekowych dotyczący „dawkowania określonego w aktualnych ChPL oraz na podstawie rekomendacji EULAR/ASAS” jest standardowym częstym zapisem w programach lekowych, odnoszącym się do sposobów dawkowania dedykowanych specyficznym grupom chorych. W związku z powyższym w PICOS wskazano jedynie dawkowanie z odpowiednich ChPL dla komparatorów.

II.3 Uwaga Agencji

Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następujących kryteriów: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego populację zdefiniowano jako: „Dorośli chorzy z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa spełniający kryteria włączenia do Programu Lekowego B.36.”. Zdefiniowana w ten sposób populacja jest węższa niż populacja wnioskowana, ponieważ w zapisach uzgodnionego programu lekowego brak jest kryterium kwalifikacji związanego z wiekiem.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL *Bimzelx*® a charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Program B.36 nie zawiera informacji na temat wieku chorych, ale zgodnie z ChPL w ZZSK bimekizumab stosuje się tylko u dorosłych, dlatego też nie poszukiwano badań przeprowadzonych z udziałem chorych innych niż dorośli.

W związku z powyższym w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego populację zdefiniowano jako: „Dorośli chorzy z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa spełniający kryteria włączenia do Programu Lekowego B.36”.

II.4 Uwaga Agencji

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Aktualnie obowiązujący wzór diagramu PRISMA opublikowany został na stronie PRISMA Statement¹, natomiast w AKL Wnioskodawcy wykorzystano poprzedni wzór diagramu.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W AKL, zgodnie z prośbą, przedstawiono aktualnie obowiązujący wzór diagramu PRISMA.

II.5 Uwaga Agencji

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration). (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa bimekizumabu nie przedstawiono komunikatów urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA oraz URPLW MiPB), ani nie odniesiono się do braku odnalezienia takich informacji.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W AKL uwzględniono dokumenty spełniające kryteria włączenia odnalezione na dzień wykonywania przeglądu. W ramach uzupełnienia analiz przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach dodatkowych i uwzględniono w AKL dokument FDA 2023. Nie odnaleziono na stronie EMA i URPLW MiPB komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących innych zdarzeń niż wskazane

¹ <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>



Inspired by patients.
Driven by science.



w *ChPL Bimzelx*®, spełniających kryteria włączenia do AKL. Odpowiednie zdanie dotyczące braku takich komunikatów zostało dodane w AKL.

III.1 Uwaga Agencji

Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera analizę podstawową (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej AE zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA),

[Redacted text block]

Odpowiedź Wnioskodawcy

[Redacted text block]

założono, że w danym cyklu modelu choroby leczeni są porównywanymi technologiami z tym samym prawdopodobieństwem, co skutkowało wyborem techniki analitycznej minimalizacji kosztów. Przyjęto, że możliwość kontynuacji skutecznego leczenia determinuje jakość życia chorych, a zatem uwzględnienie równych prawdopodobieństw kontynuacji poszczególnych terapii wpływa na brak różnic w jakości życia chorych leczonych porównywanymi technologiami w warunkach programu lekowego – w tej sytuacji technika analityczna kosztów-żyteczności nie ma podstaw do zastosowania.

Należy także zauważyć, że porównanie kosztowe (bez komponentu jakości życia) bimekizumabu oraz komparatorów we wskazaniu ZZSK znalazło także zastosowanie w procesie ocenianym przez NICE w Wielkiej Brytanii². Wybór tej techniki analitycznej został uznany za właściwy przez *External*

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta918/documents/committee-papers>



Inspired by patients.
Driven by science.



Assessment Group, tj. ciało doradcze NICE oceniające niezależnie dowody kliniczne oraz wpływ poszczególnych technologii medycznych na brytyjski system opieki zdrowotnej.

III.2 Uwaga Agencji

Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca zadeklarował, że obliczenia AE oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego AKL, [REDACTED]

Odpowiedź Wnioskodawcy

III.3 Uwaga Agencji

W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym przyjęto rzeczywiste dawkowanie leków na podstawie badań włączonych do AKL Wnioskodawcy.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W analizie uwzględniono dawkowanie poszczególnych leków oparte na charakterystykach produktów leczniczych (ChPL), zgodnie z którym powinno się przeprowadzać leczenie w Programie lekowym B.36. Uwzględnienie potencjalnie innych dawek leków z wybranych ramion badań klinicznych, które nie są opisane w ChPL poszczególnych terapii, nie znajduje uzasadnienia nawet w analizie wrażliwości, ponieważ takie warianty nie mają możliwości zaistnienia w praktyce klinicznej.



Inspired by patients.
Driven by science.



III.4 Uwaga Agencji

Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W wynikach analizy wrażliwości nie przedstawiono wyników zdrowotnych wiążących się z zastosowaniem wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zaktualizowana wersja analizy ekonomicznej zawierać będzie oszacowanie wyników zdrowotnych w ramach wariantów testowanych w analizie wrażliwości.

IV.1 Uwaga Agencji

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, 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 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przedstawienia oszacowań populacyjnych nie zaprezentowano w sposób tabelaryczny liczebności populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Wielkość tej populacji przedstawiono w tabeli 9. w rozdziale 2.5.6. w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Dodatkowa prośba nr 1

Dodatkowo informuję, że aktualna marża hurtowa wynosi 6%, zmianie uległ również sposób szacowania marży detalicznej. Z kolei wynikiem oszacowań wynikających z art. 13 ust. 3 UoR powinna być cena zbytu netto, nie urzędowa cena zbytu. Uprzejmie proszę o aktualizację analiz. W szczególności proszę o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W zaktualizowanej wersji raportu uwzględnione zostaną obowiązujące aktualnie koszty poszczególnych technologii lekowych oraz kryteria wyznaczania marż, a także oszacowane zostaną ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnie z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Uzasadnienie utajnienia informacji poufnych

Informacje stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa, istotną wartość gospodarczą i uznawane przez Wnioskodawcę za poufne (a tym samym wymagające utajnienia zarówno w publikowanym na stronie AOTMiT raporcie HTA, jak i w analizie weryfikacyjnej, stanowiskach Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT) to:

- wszelkie informacje dotyczące zaproponowanej ceny oraz mogące posłużyć do ujawnienia ceny leku;
- koszty wnioskowanego leku w ocenianym horyzoncie analizy;
- koszty całkowite w ocenianym horyzoncie analizy;
- koszty różniące w ocenianym horyzoncie analizy;
- wartości współczynników opłacalności;
- ceny progowe;
- wyniki analiz wrażliwości;
- oszacowania wielkości populacji docelowej oraz leczonej wnioskowaną technologią;
- wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu istniejącym i nowym;
- wyniki analizy wpływu na budżet – koszty lub oszczędności inkrementalne wynikające z refundacji wnioskowanego leku;
- niepublikowane dane przedstawione w raporcie HTA [REDACTED];
- dane osobowe autorów analiz;
- opisy rozwiązań zastosowanych w modelowaniu, które stanowią wartość dodaną i tajemnicę przedsiębiorstwa
- wnioskowane wskazanie
- dane dotyczące cen oraz warunków refundacji w krajach UE/EFTA.

Z uwagi na brak możliwości zaczerpnienia informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa zawartych w modelach obliczeniowych do analiz: ekonomicznej, wpływu na budżet oraz racjonalizacyjnej, wnosimy o nieujawnianie tych modeli i objęcie ich poufnością.

Wskazane powyżej informacje, w połączeniu z innymi danymi zawartymi w analizach HTA i publikowanymi przez AOTMiT mogą prowadzić do ustalenia proponowanej przez Wnioskodawcę ceny leku. W niektórych przypadkach będzie możliwe ustalenie przybliżonej ceny lub informacji o przedziale cenowym, które to informacje stanowią również tajemnicę przedsiębiorstwa. Zgodnie z Ustawą o refundacji dopiero cena ustalona w procesie refundacyjnym jest upubliczniana w obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

Zaznaczyć należy, że oszacowanie nawet przybliżonej ceny leku wnioskowanego lub też możliwego zakresu zmienności tej ceny może być wykorzystane przez podmioty konkurencyjne w alternatywnym procesie refundacyjnym. W świetle tych okoliczności, wszystkie fragmenty analiz HTA, które zostały zaczerpnięte w załączonej do niniejszego wniosku kopii, spełniają definicję tajemnicy przedsiębiorstwa określoną w ustawie z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Zgodnie z tą definicją tajemnicę przedsiębiorstwa stanowią:

- informacje techniczne, technologiczne, organizacyjne przedsiębiorstwa lub inne informacje posiadające wartość gospodarczą,
- nieujawnione do wiadomości publicznej,
- co do których przedsiębiorca podjął niezbędne działania w celu zachowania ich poufności.

W związku z powyższym, wszystkie zaczerpnięte fragmenty analiz HTA powinny być traktowane jako stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa, a tym samym jako informacje poufne i wymagające utajnienia na każdym etapie w zakresie wnioskowanego procesu refundacyjnego, zwłaszcza na etapie publikacji przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT.