



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-46/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla osób dorosłych.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Iwona Gradowska-Olszewska.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla osób dorosłych

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

F Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

15.12.2015 

⁵niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
1) Ostatni akapit rozdziału 5.1.1	<p><i>„Model analizy minimalizacji kosztów przez różny horyzont czasowy zakłada nawrót choroby u wszystkich pacjentów leczonych jedynie indukcją po roku i brak nawrotu u wszystkich pacjentów leczonych leczeniem podtrzymującym przez 3 lata po zakończeniu udziału w programie. Dane NFZ nie wskazują na tak częste przypadki reindukcji. Analizę uznano za niewiarygodną.”</i></p> <p>Mając na uwadze możliwość ponownego, kilkukrotnego włączenia pacjenta z analizowanej populacji do programu lekowego w chwili obecnej, co może przełożyć się na brak różnic w sumarycznych, długoterminowych efektach klinicznych między podawaniem leku biologicznego w cyklach 12-tygodniowych (tylko indukcja) i jednorocznych (indukcja i podtrzymanie) oraz ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów) w ramach analiz ekonomicznej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów.</p> <p>W ramach CMA, ze względu na ograniczenia zidentyfikowanych dowodów naukowych potwierdzających różnicę w efektach klinicznych porównywanych interwencji, założono kontynuację leczenia uwzględnionymi opcjami terapeutycznymi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji (maksymalny koszt leków biologicznych).</p> <p>Mając na uwadze iż pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia biologicznego nie są spodziewane różnice w efektach czy kosztach pomiędzy 12-tygodniowym a jednorocznym stosowaniem leków biologicznych, w ramach CMA pominięto te okresy – np. dla średniego odstępu pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia biologicznego wynoszącymi 1 rok, w horyzoncie 2 letnim powinno zostać przeprowadzone porównanie: dwa 12-tygodniowe cykle leczenia Remsimą w istniejącym programie oddzielone jednorocznym cyklem bez leczenia biologicznego vs. jeden jednoroczny cykl leczenia biologicznego + 1 jednoroczny okres bez leczenia.</p> <p>Przy uwzględnieniu przyjętych założeń CMA w/w porównanie skraca się do porównania samych kosztów leczenia biologicznego w jednorocznym okresie aktywnego korzystania ze świadczeń gwarantowanych w ramach istniejącego i proponowanego programu lekowego.</p> <p>Na uwagę zasługuje, że obecność reindukcji z wykorzystaniem infliksymabu stosowanego w aktualnym programie potwierdzili eksperci kliniczni ankietowani przez Wnioskodawcę. Co więcej dane NFZ nie są poprawnym źródłem informacji potwierdzającym czy negującym możliwość reindukcji, gdyż aktualny program leczenia biologicznego WZJG realizowany jest dopiero około dwóch lat, a wyniki modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-użyteczności świadczą, że rocznie kilkanaście procent pacjentów wymaga i ma możliwość stosowania infliksymabu w reindukcji (17% w trakcie pierwszego roku od zastosowania infliksymabu w indukacji po raz pierwszy; później wartość ta co rocznie maleje).</p> <p>Przedstawione informacje świadczą, że wyniki CMA stanowią uzupełnienie wyników analizy ekonomicznej, gdyż nie są dostępne żadne informacje pozwalające skonfrontować wyniki modelowania z praktyką kliniczną w Polsce.</p>
2) Pierwsze zdanie rozdziału 5.2, ostatni	<p><i>„Błędne przypisanie prawdopodobieństwa zgonu w pierwszym cyklu modelu.”</i></p> <p>Analitycy Agencji prawidłowo zidentyfikowali błąd w komórce F114 arkusza "Model". Formuła tej komórki powinna być:</p>

<p>akapit rozdziału 5.3.3, oraz informacje dotyczące błędu na stronach: 49, 50, 53</p>	<p>=WYSZUKAJ(MIN(100;MAX(18;\$D114));Ustawienia!\$C\$263:\$C\$345;Ustawienia!\$N\$263:\$N\$345); podczas gdy przez pomyłkę wpisano: =WYSZUKAJ(MIN(100;MAX(18;\$D114));Ustawienia!\$C\$245:\$C\$345;Ustawienia!\$N\$263:\$N\$345) Należy jednak zaznaczyć, że błąd miał minimalny wpływ na wyniki analizy. Zmiana nie wpływa na wartości każdego z wyników analizy ekonomicznej o więcej niż 0,11% (najwyższa zmiana, obserwowana dla kosztów inkrementalnych, wyniosła 0,108% wartości przedstawionych Agencji).</p>
<p>3) Drugie zdanie rozdziału 5.2; wiersze 5. i 7. tabeli 30.; rozdział 5.3.1, rozdział 5.3.2</p>	<p><i>„Ze względu na ograniczenia omówione w rozdziale 5.3., szczególnie braku wykazania przewagi infliksymabu nad leczeniem standardowym pod względem utrzymania odpowiedzi lub remisji we wnioskowanej populacji, tzn. u pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi po leczeniu indukcyjnym infliksymabem, zaprezentowane wyniki nie są wiarygodne”</i></p> <p><i>„Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na brak dowodów naukowych porównujących infliksymab do leczenia standardowego pod względem skuteczności (np. utrzymania odpowiedzi lub remisji) we wnioskowanej populacji, technika kosztów-użyteczności jest bezzasadna.”</i></p> <p><i>„W ramach przeglądu systematycznego nie wykazano przewagi IFX nad leczeniem standardowym pod względem skuteczności we wnioskowanej populacji, tzn. u dorosłych pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne IFX”</i></p> <p>Na etapie AKL nie zidentyfikowano badań porównujących stosowanie infliksymabu w ramach indukcji oraz jego stosowanie w indukcji i terapii podtrzymującej, zidentyfikowano natomiast randomizowane badania wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii (leczenie infliksymabem przez okres do 12 miesięcy – indukcja oraz leczenie podtrzymujące) nad placebo.</p> <p>W przypadku cyklicznego leczenia pacjenta w programie lekowym okres od zakończenia 12-tygodniowej terapii w programie do momentu ponownego włączenia pacjenta do tego programu w grupie komparatora dotyczy porównania leczenia podtrzymującego infliksymabem wraz ze standardową terapią w grupie badanej ze standardową opieką w grupie kontrolnej, czyli odzwierciedla wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo. Z drugiej strony u standardowego pacjenta okresy pomiędzy kolejnymi cyklami 12-tygodniowego lub jednorocznego podawania leku biologicznego w programie mogą się znosić, szczególnie jeżeli okres między kolejnym leczeniem w programie lekowym nie będzie zależał od długości stosowania leku w programie.</p> <p>Na etapie AKL zidentyfikowano badania kliniczne wykazujące przewagę wnioskowanej technologii nad standardową opieką („placebo”) w ramach leczenia podtrzymującego, w związku z powyższym uznano, że właściwą techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.</p> <p>Przyjęcie analizy minimalizacji kosztów jako techniki podstawowej równałoby się stwierdzeniu, że leczenie biologiczne w porównaniu z brakiem leczenia (w okresie po zakończeniu etapu indukcji do roku od rozpoczęcia leczenia) nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści klinicznych, czemu przeczą wyniki badań klinicznych dla IFX i opinie ekspertów klinicznych.</p> <p>Wprawdzie nie ma możliwości zaprezentowania wyników randomizowanego badania klinicznego porównującego interwencje, które odzwierciedlałyby istniejącą praktykę kliniczną i wnioskowaną jej modyfikację. Niemniej zaprezentowane w analizie ekonomicznej wyniki analizy kosztów-użyteczności stanowią najbliższą alternatywę adekwatnego porównania do warunków.</p> <p>Przy braku odpowiednich badań klinicznych rozszerzono zarówno wnioskowaną technologię jak i komparator o etap indukcji, porównując tym samym roczne stosowanie produktu Remsima (indukcja i podtrzymanie do roku od 1. dawki) względem samego etapu indukcji. Dostępne są badania kliniczne oceniające łącznie indukcję i leczenie podtrzymujące WZJG infliksymabem i zostały one wykorzystane w analizie ekonomicznej. Modyfikacji poddano wyłącznie okres leczenia – w grupie komparatora założono brak kontynuacji leczenia infliksymabem po etapie indukcji. W obydwu grupach po zakończeniu leczenia</p>

	<p>biologicznego uwzględniono taki sam przebieg dalszego leczenia.</p> <p>W obydwu grupach podczas każdego cyklu leczenia w programie oceniano efekty indukcji odpowiedzi i następnie korzystając z macierzy naturalnego przebiegu leczenia (zmodyfikowanej w przypadku leczenia podtrzymującego infliksymabem) oceniono dalsze konsekwencje zdrowotne z wykorzystaniem opublikowanych danych.</p> <p>Analogiczne podejście zostało wykorzystane m.in. przez analityków NICE przy ocenie zasadności ekonomicznej infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (Dretzke J, et al. Health Technol Assess 2011;15(6)).</p>
4) Przedostatni wiersz tabeli 30	<p style="text-align: center;"><i>Nie uzasadniono wyboru użyteczności stanów zdrowia</i></p> <p>W ramach analizy podstawowej uwzględniono wagi użyteczności zaproponowane przez NICE jako najlepiej odzwierciedlające użyteczność pacjentów w poszczególnych stanach uwzględnionych w modelu (por. rozdział 3.6 analizy ekonomicznej). Oceny użyteczności dokonano metodą EQ-5D na populacji 230 pacjentów z WZJG. Stany określone w badaniu są zbieżne ze stanami uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.</p>
5) Rozdział 5.3.1	<p style="text-align: center;"><i>„Struktura modelu uwzględnia pierwszy cykl jako leczenie indukcyjne, przez co obejmuje również pacjentów, którzy na to leczenie nie odpowiedzieli, a którzy nie należą do wnioskowanej populacji”</i></p> <p>Powyższe podejście było konieczne z dwóch powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ możliwe jest kilkukrotne włączenie pacjentów z analizowanej populacji do programu lekowego WZJG (również pacjentów z analizowanej populacji po zakończeniu leczenia biologicznego możliwe jest ponowne włączenie do istniejącego i proponowanego programu i tym samym ponowna ocena etapu indukcji odpowiedzi na leczenie), ◦ dostępność badań klinicznych (brak badań wyłącznie dla leczenia podtrzymującego wśród pacjentów z odpowiedzią na etapie indukcji).
6) Rozdział 5.3.1	<p style="text-align: center;"><i>„Model zakłada rozpoczęcie leczenia IFX u pacjentów w stanie umiarkowanym do ciężkiego WZJG. Do indukcji w programie mogą być włączani jedynie pacjenci z ciężką postacią choroby.”</i></p> <p>W opracowaniu uwzględniono wyniki zdrowotne określone w ramach badań klinicznych i badań obserwacyjnych pacjentów o charakterze najbardziej zbliżonym do pacjentów z populacji docelowej. Brak pełnej zgodności wynika z braku odpowiednich badań klinicznych dotyczących wyłącznie pacjentów z ciężką postacią choroby.</p> <p>Niemniej zgodnie z kryteriami włączenia do aktualnego programu lekowego, indukcji infliksymabem mogą być poddawani pacjenci z nasileniem choroby ocenianym na > 6 punktów w skali Mayo. Taka punktacja często interpretowana jest jako postać od umiarkowanej do ciężkiej, co potwierdzałoby poprawność wykorzystanych badań klinicznych.</p>
7) Rozdział 5.3.1	<p style="text-align: center;"><i>„Założono brak wpływu na prawdopodobieństwo odpowiedzi faktu wcześniejszych odpowiedzi na leczenie indukcyjne.”</i></p> <p>Przy ponownym włączeniu do programu możliwe jest odmienne prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie niż w przypadku stosowania leczenia biologicznego u danego pacjenta po raz pierwszy – prawdopodobieństwo odpowiedzi na ponowne zastosowanie leku biologicznego może być: wyższe mając na uwadze, iż pacjenci odpowiadali już na leczenie albo niższe ze względu na wyższą ekspozycję na lek i potencjalny wzrost poziomu przeciwciał obniżających jego skuteczność.</p> <p>Mając na uwadze brak wiarygodnych informacji dotyczących efektów klinicznych</p>

	<p>schematu podawania leków biologicznych analogicznego do warunków polskich w ramach analizy przyjęto, że OR wystąpienia odpowiedzi przy kolejnym włączeniu do programu w odniesieniu do pierwszego leczenia w programie wyniesie 1. W/w założenie zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego.</p>
8) Rozdział 5.3.2	<p><i>„OR dla utrzymania remisji IFX w stosunku do placebo został oszacowany na podstawie 54-tygodniowej obserwacji z badania ACT-1. Oszacowana w ten sposób wartość porównuje skuteczność indukcji z podtrzymaniem między ramionami IFX i placebo, a nie pokazuje różnicy efektów podtrzymania remisji między IFX a placebo, jak zostało to zaimplementowane w modelu.”</i></p> <p>Nie zidentyfikowano badań porównujących leczenie podtrzymujące IFX z placebo wśród pacjentów z odpowiedzią na indukcję WZJG. Brakuje również indywidualnych danych pacjentów z badań, które umożliwiłyby taką ocenę. Z tego względu wykorzystano wyniki badania dla 54 tygodni (najdłuższy okres obserwacji badania ACT-1) dla porównania IFX oraz placebo, łącznie w indukcji remisji i podtrzymaniu. Wymagane przez AOTMiT badanie (randomizacja po etapie indukcji) dostępne jest wyłącznie dla jednego, nowego leku biologicznego stosowanego w leczeniu WZJG.</p> <p>Wszystkie agencje zajmujące się rejestracją leków uznały wyniki badań włączonych do przeglądu jako potwierdzenie skuteczności etapu podtrzymującego leczenia, rejestrując infliksymab zarówno w indukcji jak i podtrzymaniu leczenia WZJG.</p>
9) Rozdział 5.3.2	<p><i>„Względny hazard leczenia biol. na ryzyko przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego został określony na podstawie badań ACT-1, ACT-2 na poziomie 0,52. Prawd. zabiegu chirurgicznego jest różne w zależności od stanu zdrowia w modelu, co wynika z badania Odes 2010 i co jest założeniem dopuszczalnym. Dodatkowe założenie o względnym hazardzie może powodować podwójne uwzględnienie korzyści klinicznej płynącej ze stosowania IFX. Z jednej strony przez opóźnienie przejścia do gorszych stanów, z drugiej przez dodatkowe opóźnienie przejścia z każdego stanu do zabiegu chirurgicznego.”</i></p> <p>Redukcję ryzyka zabiegu chirurgicznego uwzględniono tylko w okresie stosowania leków biologicznych. Jak przedstawiono w raporcie z analizy ekonomicznej wykorzystany determinant efektu leczenia podtrzymującego i jego implementacja generowała wyższe niż w badaniu klinicznym tempo utraty odpowiedzi i remisji, co należy traktować jako podejście konserwatywne.</p> <p>Model zaplanowano z uwzględnieniem macierzy naturalnego przebiegu leczenia określonej na podstawie wyników zdrowotnych pacjentów stosujących najlepsze z dostępnych opcji terapeutycznych, ale bez leczenia biologicznego. Przystosowując macierz naturalnego przebiegu choroby do leczenia biologicznego dokonano wyłącznie dwóch modyfikacji uwzględniających: zmniejszone prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego i zwiększenie ryzyka nawrotu po zaprzestaniu leczenia biologicznego. Obydwa aspekty oceniono na podstawie dostępnych dowodów naukowych.</p> <p>Modyfikacji macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami z wykorzystaniem względnego hazardu dokonano z uwzględnieniem standardowych metod (HR-em modyfikowano <i>rate</i> nie prawdopodobieństwo; „pozostałe” prawdopodobieństwo po redukcji prawdopodobieństwa wykonania zabiegu rozdzielono pomiędzy pozostałe stany z uwzględnieniem pierwotnego prawdopodobieństwa przejścia do nich).</p> <p>Analiza przeżycia z kalkulacją HR jest właściwym podejściem do oceny wpływu leku na częstotliwość zabiegu chirurgicznego, gdyż czas do zabiegu może istotnie różnić się pomiędzy poszczególnymi pacjentami.</p>
10) Rozdział 5.3.4	<p><i>„AKL nie zawiera badań porównujących skuteczność IFX w porównaniu z leczeniem standardowym w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentów</i></p>

	<p><i>odpowiadających na leczenie indukcyjne IFX. W opinii Agencji zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy.”</i></p> <p>Na etapie AKL zidentyfikowano badania kliniczne wykazujące przewagę wnioskowanej technologii nad standardową opieką („placebo”) w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego, w związku z powyższym uznano, że właściwą techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności. Przyjęcie analizy minimalizacji kosztów przy proponowanych przez Agencję założeniach jako techniki podstawowej równałoby się stwierdzeniu, że podtrzymujące leczenie biologiczne w porównaniu z brakiem tego leczenia (w okresie po zakończeniu etapu indukcji do roku od rozpoczęcia leczenia) nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści klinicznych, czemu przeczą wyniki badań klinicznych dla IFX (por. odpowiedź na wcześniejsze uwagi), fakt rejestracji infliksymabu w leczeniu podtrzymującym oraz opinie ekspertów.</p>
<p>11) Rozdziały: 5.3.4. i 5.4</p>	<p><i>Agencja przeprowadziła obliczenia własne UCZ, które wykazały wyższy koszt stosowania IFX w porównaniu do leczenia standardowego przy każdej cenie IFX, w związku z czym nie było możliwe przedstawienie ceny progowej.</i></p> <p>Agencja nie przedstawiła szczegółowych informacji na temat założeń przeprowadzonej i proponowanej CMA, jednak na podstawie dostępnych informacji można sądzić, że przeprowadzono porównanie kosztów leczenia w programie Remsima z leczeniem indukcyjnym w istniejącym programie (uwzględnienie samego kosztu infliksymabu i świadczeń towarzyszących realizacji proponowanego programu lekowego, przy pominięciu innych kategorii kosztu) Takie podejście wiąże się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z przyjęciem różnego horyzontu czasowego oceny kosztów dla ocenianej technologii i komparatora (12 tygodni w indukcji vs. rok) lub • założeniem, że po zakończeniu etapu indukcji pacjent nie generuje kosztu do końca roku obserwacji. <p>Obydwa założenia nie odzwierciedlają dobrej praktyki ocen ekonomicznych.</p> <p>W/w aspekt sprawia, że obliczenia Agencji wykazują ceny progowe niższe od 0, ponieważ sam koszt świadczeń towarzyszących realizacji proponowanego programu przez rok (koszt „wizyt” w związku z programem, koszt diagnostyki) może przewyższyć koszt leków stosowanych w samej indukcji.</p> <p>Co więcej proponowane przez Agencję podejście sprowadza się do stwierdzenia braku różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy leczeniem IFX (w okresie po 12-tygodniu do roku od rozpoczęcia leczenia) a brakiem leczenia. Badania kliniczne zidentyfikowane w ramach AKL podważają powyższe założenie - wykazano przewagę IFX nad placebo w leczeniu WZJG. W ramach CMA należałoby porównać taki sam okres aktywnego leczenia dla obu schematów, tak jak to zostało przedstawione w ramach analizy ekonomicznej.</p> <p>Z uwagi na zastrzeżenia Agencji do przyjętej techniki analitycznej i konieczności uwzględnienia okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (por. poprzednią uwagę), w ramach analizy kosztów-użyteczności wykonano dodatkowe obliczenia współczynników CUR (bezwzględny iloraz kosztów-użyteczności; iloraz kosztu całkowitego i QALY dla danej interwencji).</p> <p>W celu kalkulacji w/w wyników, model dostarczony Agencji (po poprawie błędu zidentyfikowanego w komórce F114 arkusza „Model”) wzbogacono o następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oceny wartości CUR w porównywanych grupach (formuły: =Wyniki CEA!D20/Wyniki CEA!D13, =Wyniki CEA!D21/Wyniki CEA!D13, =Wyniki CEA!E20/Wyniki CEA!E13, =Wyniki CEA!E21/Wyniki CEA!E13), • progowych cen zbytu netto (formuły: =(Wyniki CEA!E20/Wyniki CEA!E13)*Wyniki CEA!D13-Wyniki CEA!D17-Wyniki CEA!D16)/Wyniki CEA!\$D\$15*Ustawienia!\$E\$151, =(Wyniki CEA!E21/Wyniki CEA!E13)*Wyniki CEA!D13-Wyniki CEA!D17-Wyniki CEA!D18-Wyniki CEA!D16)/Wyniki CEA!\$D\$15*Ustawienia!\$E\$151)

Wyniki uwzględniające założenia analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1. Ocena CUR. Założenia analizy podstawowej.

Kategoria	Remsima do roku	IFX indukcja
Bez RSS		
CUR, perspektywa płatnika publicznego	13 200 PLN	10 764 PLN
CUR, perspektywa płatnika (wspólna)	13 498 PLN	11 057 PLN
progowa cena dla zrównania CUR z perspektywy NFZ	606,8348 PLN	
progowa cena dla zrównania CUR z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)	605,0430 PLN	
Z RSS		
CUR, perspektywa płatnika publicznego	12 284 PLN	10 764 PLN
CUR, perspektywa płatnika (wspólna)	12 583 PLN	11 057 PLN
progowa cena dla zrównania CUR z perspektywy NFZ	762,7003 PLN	
progowa cena dla zrównania CUR z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)	760,4483 PLN	

Model dostarczony Agencji ma możliwość wyłączenia ponownych włączeń do leczenia biologicznego (część 6G arkusza „Ustawienia”) oraz wszystkich pozostałych założeń.

Z uwagi na aspekty wskazane przez Agencję jako ograniczenia analizy, przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności przy następujących założeniach:

- brak ponownych włączeń do programu (część 6G arkusza „Ustawienia”);
- jednoroczny horyzont czasowy (wartość 13 w komórce F17 arkusza „Ustawienia”);
- brak dodatkowego wpływu leczenia podtrzymującego w zakresie utrzymania remisji i odpowiedzi (wartość komórki H78 ustalona na 1; tempo utraty odpowiedzi i remisji na takim samym poziomie jak dla naturalnego przebiegu leczenia).

Powyższe założenia odzwierciedlają uwagi analityków Agencji w zakresie dostępności dowodów naukowych potwierdzających założenia analizy ekonomicznej, jednak odbiegają od założeń właściwych dla niniejszego problemu zdrowotnego (wpływ infliksymabu w okresie jego stosowania na ryzyko zabiegów chirurgicznych udowodniono w ramach badań klinicznych; efekt zabiegu chirurgicznego manifestuje się do końca życia pacjenta; istniejący i proponowany program zdrowotny umożliwi ponowne włączenia do programu). Dodatkowy efekt leczenia podtrzymującego ograniczono wyłącznie do zmniejszenia ryzyka konieczności przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych, który został przyjęty na takim samym poziomie niezależnie od długości leczenia biologicznego (efekt ten uwzględniono wyłącznie w okresie stosowania leków).

Tabela 2. Ocena CUR. Założenia analizy odzwierciedlające komentarze w AWA.

Kategoria	Remsima do roku	IFX indukcja
Bez RSS		
QALY	0,638	0,616
Koszt całkowity - NFZ	46 610,51 PLN	25 987,01 PLN
Koszt całkowity – NFZ i pacjent	46 919,21 PLN	26 222,25 PLN
CUR, perspektywa płatnika publicznego	73 035 PLN	42 220 PLN
CUR, perspektywa płatnika (wspólna)	73 519 PLN	42 602 PLN
progowa cena dla zrównania CUR z perspektywy NFZ	609,1272 PLN	

progowa cena dla zrównania CUR z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)	606,7522 PLN	
Z RSS		
QALY	0,638	0,616
Koszt całkowity - NFZ	39 195,63 PLN	25 987,01 PLN
Koszt całkowity – NFZ i pacjent	39 504,33 PLN	26 222,25 PLN
CUR, perspektywa płatnika publicznego	61 417 PLN	42 220 PLN
CUR, perspektywa płatnika (wspólna)	61 900 PLN	42 602 PLN
progowa cena dla zrównania CUR z perspektywy NFZ	765,5815 PLN	
progowa cena dla zrównania CUR z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)	762,5965 PLN	

Wyniki w/w wariantu zbliżone są do wyników analizy podstawowej oraz wyników analizy wrażliwości (nieznacznie wyższe ceny progowe wynikają z braku ponownych włączeń do proponowanego programu generujących wysoki koszt leczenia po stronie wnioskowanej technologii). Dodatkowo należy stwierdzić, że scenariusz AW40 analizy wrażliwości cechował się zbliżonymi założeniami do tych które wynikają z propozycji Agencji, z wyjątkiem pominięcia dodatkowego efektu leczenia podtrzymującego pod postacią utrzymania remisji.

Wyniki przedstawione powyżej określono od 1. dawki leku w indukcji odpowiedzi w obydwu grupach. Ponieważ etap indukcji uwzględniono w obydwu grupach, wyniki odzwierciedlają wpływ proponowanego przedłużenia leczenia podtrzymującego na efekty i koszty.

Co więcej, skalkulowany w ramach w/w wariantu wzrost QALY wynikający z zastosowania leczenia podtrzymującego jest zaniedbywalny (3,7% wzrost w grupie wnioskowanej technologii), co świadczy, iż przedstawione wyniki odzwierciedlają wariant zakładający podobne efekty zdrowotne w obydwu grupach.

Podsumowując, przy uwzględnieniu wszystkich kategorii kosztu różniącego porównywane schematy leczenia (nie tylko kosztu infliksymabu, kosztu „wizyt” związanych z realizacją programu i kosztu diagnostyki), progowa cena dla zrównania CUR jest możliwa do kalkulacji. Jej wartość pomimo przyjęcia wysoce konserwatywnych założeń wynikających z opinii analityków Agencji, jest bardzo zbliżona do wyników prezentowanych z uwzględnieniem założeń analizy podstawowej.

„Autorzy BIA założyli, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie indukcyjne przejdą do leczenia podtrzymującego, co jest podejściem konserwatywnym”

12) Ostatni akapit na stronie 49. (rozdział 6.2)

Wskazanego założenia nie przyjęto w ramach BIA. Założono natomiast, że do leczenia podtrzymującego przejdą wszyscy pacjenci, u których jest to możliwe zgodnie z opisem programu lekowego (kontynuacja tylko u pacjentów odpowiadających na etapie indukcji, u których nie wystąpi zgon, konieczność przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, sukcesu terapeutycznego czy wtórnej utraty odpowiedzi). Oceniono realne zużycie leku uwzględniając dyskontynuację leczenia z powodu działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia.

Istotne z perspektywy płatnika publicznego koszty opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (roczne zużycie leków, koszt świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego, koszt opieki wspomagającej uwzględniającej również koszt kolektomii i opieki nad pacjentem z kolektomią w wywiadzie) określono na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej (por. rozdział 2.7. BIA, tabela 18.).

13) Tabela 34, rozdział 6.3

Przyrost pacjentów w kolejnych latach analizy obliczono na podstawie wzrostu liczby kontraktów na IFX pomiędzy 2014 a 2015 rokiem, tj. 35,9%. Po aktualizacji danych wartość wyniosła 29%.

	W ramach analizy BIA uwzględniono dostępne, najbardziej aktualne dane.
14) Tabela 34, rozdział 6.3	<p><i>Założono, że produkt leczniczy Remsima już w 1. roku finansowania przejmie 100% populacji docelowej. (...) nie wiadomo kiedy nastąpi równowaga na tym rynku (Remicade usunięty z refundacji, Inflectra stara się o rozszerzenie wskazań o leczenie podtrzymujące WZJG).</i></p> <p>Na etapie przygotowywania analiz dla Remsima autorzy analizy nie posiadali informacji o planowanych zmianach sytuacji refundacyjnej pozostałych leków IFX. Uwzględniono aktualną sytuację na rynku refundacyjnym, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ.</p>
15) Rozdział 6.3.3	<p><i>„Obliczenia własne Agencji; w obliczeniach Agencji założono konserwatywnie, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię podtrzymującą będą ją kontynuowali przez maks. czas określony w programie; pominięto możliwość wyłączenia pacjentów z terapii; pominięto również pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia podtrzymującego IFX w programie mogą być ponownie do niego włączani.”</i></p> <p><i>„Oszacowania odzwierciedlają wariant maks. analizy, natomiast trzeba wziąć pod uwagę, że niepewna jest liczba pacjentów, która rzeczywiście będzie leczona IFX w ramach terapii podtrzymującej.”</i></p> <p>Analitycy Agencji założyli, że wszyscy pacjenci stosować będą wszystkie dawki leczenia podtrzymującego. Założenia przyjęte przez Agencję są wysoce konserwatywne, co najprawdopodobniej powoduje różnice w wynikach pomiędzy obliczeniami Wnioskodawcy i wynikami obliczeń Agencji. Powyższy wariant można traktować jako oszacowania maksymalne (zgodność otrzymanych wyników z wariantem maksymalnym BIA wnioskodawcy).</p> <p>Jak wykazano w analizie ekonomicznej wnioskodawcy na faktyczne zużycie infliksymabu wpływają następujące aspekty (wszystkie uwzględnione w BIA wnioskodawcy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon; • konieczność przerwania leczenia z powodu wtórnej utraty odpowiedzi lub działań niepożądanych • sukces terapeutyczny (brak konieczności kontynuacji leczenia w związku z osiągnięciem tzw. remisji głębokiej) <p>Analitycy Agencji nie uwzględnili w/w aspektów przy swoich obliczeniach. Co więcej obliczenia Agencji nie uwzględniały następujących aspektów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktualnego wykorzystania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym rozliczanego w ramach JGP (analogiczna uwaga jak do BIA wnioskodawcy) • ponownych włączeń do programu indukcji leczenia w ciągu roku – zgodnie z wynikami modelowania oraz opiniami ekspertów rocznie kilkanaście procent pacjentów może ponownie skorzystać z leczenia indukcyjnego w istniejącym programie lekowym zwiększając wydatki przeznaczone na istniejący scenariusz i tym samym zmniejszając inkrementalne wydatki netto (BIA wnioskodawcy uwzględniała ten aspekt).
16) Rozdział 7	<p><i>„Aktualnie wniosek o rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla Inflectra jest oceniany w Agencji w tym samym czasie co Remsima, a lek Remicade został wycofany z refundacji, w związku z czym założenia przedstawione w AR w ramach propozycji 1. są mało prawdopodobne.”</i></p> <p>W momencie przygotowywania analiz wnioskodawca nie znał planów refundacyjnych innych podmiotów.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-
-	-

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-
-	-

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-
-	-

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

-	-
---	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.