

Warszawa, dnia 16.08.2013 r.

L. Dz. DW/107/2013

Szanowny Pan
Bartosz Arłukowicz
Minister Zdrowia
Miodowa 15
00-952 Warszawa

Za pośrednictwem Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji

Dotyczy pisma znak: MZ-PLR-460-18656-4/KB/13

Szanowny Panie Ministrze,

W odpowiedzi na przedmiotowe pismo, przedstawiamy poniżej odniesienie się do uwag określonych jako niezgodność względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (Dz.U.2012.388).

W załączeniu przekazujemy wersję elektroniczną i papierową zaktualizowanych analiz: ekonomicznej, wpływu na budżet, problemu decyzyjnego, klinicznej oraz analizę racjonalizacyjną.

1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji, zawiera niekompletny opis problemu zdrowotnego. W opisie problemu zdrowotnego brakuje współczynników zapadalności dotyczących stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4. ust. 1

pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienia: Brak ww. współczynników dla populacji określonej we wniosku lub brak wyjaśnienia, że nie odnaleziono takich wskaźników w istniejącym piśmiennictwie naukowym;

ODP. W Rozdziale 2.4 przedłożonej Analizy Klinicznej zawarto informację o tym, że „nie zidentyfikowano danych (polskich ani zagranicznych) dotyczących liczby pacjentów leczonych chemioterapią o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W załączonym dokumencie Analizy Klinicznej doprecyzowano powyższy zapis podając informację o tym, że brak danych epidemiologicznych w istniejącym piśmiennictwie naukowym dotyczył w szczególności braku danych nt współczynników zapadalności. Sposób oszacowania wielkości populacji docelowej pozostawiono bez zmian. [REDACTED]

2. Analiza kliniczna zawiera niekompletny opis kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach odnośnie wybranych komparatorów (§4. ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej str. 36 (punkt: komparatory MEC i HEC) przedłożonej analizy klinicznej nie wskazują wprost o jakich drogach podania jest mowa dla analizowanych komparatorów, dopiero z tekstu poniżej można przypuszczać, że jest mowa o podaniu dożylnym;

ODP. W procesie selekcji badań pierwotnych kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniały wszystkie badania, w których stosowano drogę podania zgodną z zaleceniami rejestracyjnymi. Oznacza to, że w populacji MEC kwalifikowano badania, w których ondansetron stosowano doustnie, dożylnie, domięśniowo lub doodbytniczo natomiast w populacji HEC dożylnie, domięśniowo i doodbytniczo. Aprepitant zarejestrowany

jest wyłącznie w podaniu doustnym. W załączonym dokumencie Analizy Klinicznej doprecyzowano zapis dotyczący drogi podania komparatorów.

3. Analiza ekonomiczna 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). Wyjaśnienia: W analizie ekonomicznej nie przedstawiono efektów zdrowotnych dla tzw. "komparatora dodatkowego", czyli terapii skojarzonej OND+APR+DEX. Dla powyższego komparatora w porównaniu z ondansetronem (w porównaniu pośrednim) przedstawiono jedynie ilorazy szans (tabl. 17-19, str. 47). Ponadto w tabeli 14 str. 43 nie przedstawiono wyników zdrowotnych dla punktów końcowych: całkowita kontrola oraz leczenie ratunkowe dla subpopulacji chorych otrzymujących HEC, w profilaktyce stosowano dodatkowo kortykosteroidy, tłumacząc się brakiem powyższych danych w badaniu/raporcie dostarczonym przez Wnioskodawcę, tym czasem dane te przedstawiono, dla fazy ostrej (0-24 godz.) oraz łącznie dla obu faz (0-120 godz.), w przedłożonej analizie klinicznej w tabl. 23 str. 75 oraz tabl. 25 str. 77. Nie przedstawiono również zestawienia kosztów, wynikających ze stosowania komparatora dodatkowego (tabl. 30 str. 55 przedłożonej analizy ekonomicznej). Zestawiono jedynie koszty jednostkowe, wynikające ze stosowania poszczególnych leków;

ODP. Oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania terapii skojarzonej OND+APR+DEX zostały uwzględnione w analizie i **zestawione w aneksie** przedłożonej Analizy Ekonomicznej (rozdz. 15.4 oraz 15.5) z powodów wyszczególnionych w uzasadnieniu wyboru komparatorów (rozdz. 1.4.1). Jak argumentowano we wspomnianym rozdziale, porównanie palonosetronu (w skojarzeniu z deksametazonem) ze schematem trójlekowym dyskryminuje ocenianą interwencję, gdyż dodatkowe podanie aprepitantu zwiększa skuteczność terapii, w związku z czym wnioskowanie o skuteczności terapii opartej na palonosetronie byłoby uprawnione jedynie w przypadku dodania aprepitantu w obu ramionach porównywanych schematów leczenia. Dodatkowo uzupełniono rozdział 3.4 (dotyczący schematów leczenia i uwzględnionych kosztów) o informacje, które dane przedstawione w poszczególnych tabelach odnoszą się także do terapii skojarzonej

OND+APR+DEX. W przedstawionych oszacowaniach uwzględniono koszty substancji czynnych, a także hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej.

Dodano również przedstawione w Analizie Klinicznej dane dla punktów końcowych: całkowita kontrola oraz leczenie ratunkowe dla subpopulacji pacjentów otrzymujących HEC, u których stosowano w profilaktyce kortykosteroidy, testując równocześnie ich wpływ na rezultaty analizy w ramach dodatkowego wariantu jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant C1). Wymienione dane wykorzystano również w analizie wpływu na budżet płatnika w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości (wariant F1).

4. Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia. Wyjaśnienia: W tabeli 30 str. 55 przedłożonej analizy ekonomicznej nie podano jaka cena została uznana za koszt jednostkowy leku. [REDACTED]

ODP. Uzupełniono informacje o typie cen stanowiących podstawę rezultatów obliczeń zaprezentowanych w tabeli 30 (str. 55) Analizy Ekonomicznej.

5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby nie spełnia wymogów, o których mowa w § 5. ust.8 Rozporządzenia. Wyjaśnienia: Nie przedstawiono jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań pierwotnych, przedstawiono jedynie ogólną tematykę włączanych badań (doniesienia o jakości życia u chorych doświadczających nudności i wymiotów związanych z CINV).

ODP. Uzupełniono rozdz. 14.3.1 Analizy Ekonomicznej o brakujące kryteria selekcji badań.

6. Analiza wpływu na budżet 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) - w analizie dołączonej do wniosku przedstawiono jedynie wydatki związane z refundacją leków dostępnych w aptece oraz leków w ramach katalogu chemioterapii (rozdział 3.9.5 str. 43 przedłożonej analizy wpływu na budżet), nie zaś wydatki całkowite związane z leczeniem pacjentów w ocenianym wskazaniu rozumianych jako koszty wizyt lekarskich, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz kosztów wynikających z podań leków;

ODP. Uzupełniono rozdz. 3.9.5 dotyczący aktualnych rocznych wydatków, które w formie obecnej obejmują wszystkie kategorie kosztowe wymienione w analizie BIA (koszty leków oraz koszty związane z wizytami ambulatoryjnymi i kosztami hospitalizacji związanymi z leczeniem braku odpowiedzi).

7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w §6. ust. I pkt 1-3,6 i 7 Rozporządzenia oraz prognoz o których mowa w §6. ust. I pkt 4 i 5 Rozporządzenia (§ 6. ust. I pkt 8 Rozporządzenia) - w wersji papierowej analizy nie przedstawiono proponowanej ceny zbytu netto dla każdej z postaci wnioskowanego produktu leczniczego, które posłużyły do obliczenia pozostałych kosztów w analizie

ODP. Analizę BIA uzupełniono o brakujące informacje dotyczące proponowanej ceny zbytu netto oraz oszacowania pozostałych cen (urzędowej ceny zbytu, ceny hurtowej, detalicznej) użyte w analizie.

8. Z uwagi, iż analiza wpływu na budżet wykazuje wzrost wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego przy założeniu finansowania wnioskowanego produktu leczniczego, należy przygotować analizę racjonalizacyjną, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit c tiret czwarte ustawy o refundacji. Mając na uwadze powyższe przy obecnym stanie (brak przedłożonej wraz z wnioskiem analizy racjonalizacyjnej) nie jest spełniony w całości §7 Rozporządzenia;

ODP. Analiza racjonalizacyjna została dołączona do wniosku.

9. W analizie wpływu na budżet dla tabeli nr 5 str. 25, tabeli 15 str. 29, oraz tabeli 26 str. 35 w zakresie źródeł danych, na które powołują się autorzy analiz, brak jest pełnych danych

bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8. pkt I Rozporządzenia). Wyjaśnienia: Cytowane przez autorów źródło jako "Dane otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego" jest niewystarczające i niemożliwe do zweryfikowania. Podobne nieścisłości zidentyfikowano dla piśmiennictwa przedstawionego w analizie ekonomicznej pozycje [34] oraz [57] bibliografii, które nie umożliwiają jednoznaczną identyfikację każdej z nich;

ODP. W analizie BIA dodano opis badania z którego pochodzą dane wykorzystywane w analizie (rozd. 12.5). W Analizie Ekonomicznej uzupełniono opisy wzmiankowanych pozycji bibliograficznych.

10. Analizy, o których mowa w §1. Rozporządzenia, nie wskazują innych źródeł informacji zawartych w analizach w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8. pkt 2 Rozporządzenia) – w szczególności w Analizie Problemu Decyzyjnego powołano się na ankietę dotyczącą praktyki klinicznej w zakresie profilaktyki nudności i wymiotów u pacjentów, otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, jednak na str. 62 nie wskazano źródła pierwotnej informacji. Wyjaśnienia: Przedstawione w analizie ekonomicznej wyniki ankiety (rozdział 14.2.2. Wyniki ankiety) są jedynie zbiorczym opracowaniem wszystkich udzielonych odpowiedzi. Do analiz nie dołączono danych pierwotnych ankiety wskazujących na jej autorów, respondentów i dane cząstkowe z poszczególnych kwestionariuszy.

ODP. W Analizie Problemu Decyzyjnego w rozdziale powołującym się na wyniki ankiety (Rozdz. 9 str. 62) zacytowano odpowiednią pozycję bibliograficzną (nr 108). We wspomnianym rozdziale zawarto również ogólny opis badania ankietowego, a szczegółowe dane na jego temat zostały przedstawione w Analizie Ekonomicznej, w której poszerzono równocześnie opis ankiety w oparciu o dostępne informacje (rozd. 14.2).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do wiadomości:

1. *Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji, Ministerstwo Zdrowia*
2. *Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych*

W załączeniu spis zawartości dokumentacji:

1. *Analiza ekonomiczna*
2. *Analiza wpływu na budżet*
3. *Analiza problemu decyzyjnego*
4. *Analiza kliniczna*
5. *Analiza racjonalizacyjna*

Z poważaniem