

Warszawa, dnia 17.01.2013 roku

Departament Polityki Lekowej
i Farmacji

2013 -01- 18

Pozycja Nr.....1563.....

skwo1
P. JAA
AGT

Sz. Pan Minister Zdrowia
Bartosz Arłukowicz

MINISTERSTWO ZDROWIA
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

Dotyczy: Nr sprawy: R12101382

- Egiramlon 5 mg + 5 mg x 30 kaps., Kod EAN 5909990936779,
- Egiramlon 5 mg + 10 mg x 30 kaps., Kod EAN 5909990936809,
- Egiramlon 10 mg + 5 mg x 30 kaps., Kod EAN 5909990936854,
- Egiramlon 10 mg + 10 mg x 30 kaps., Kod EAN 5909990936885.

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego EGIS Pharmaceuticals PLC (Węgry) przesyłamy odpowiedź na pismo Ministra Zdrowia z dnia 9 stycznia 2013 roku o znaku MZ-PLR-460-15784-13/JA/13, w sprawie uwag Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla w/w leków.

Ad. 1.

Treść zastrzeżenia: „Nie przedstawiono wskaźników zapadalności ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym.”

Komentarz:

W ramach analizy problemu decyzyjnego Wnioskodawcy przedstawiono wszystkie najbardziej aktualne dane z zakresu epidemiologii (w Polsce i na świecie), które udało się odnaleźć w istniejącym, zidentyfikowanym piśmiennictwie naukowym.

EGIS Polska Sp. z o.o.
02-146 Warszawa, ul. 17 Stycznia 45D
Tel.: +48 22 417 92 00, Fax: +48 22 417 92 92
www.egis.pl

NIP 118 00 64 159, KRS 0000063826
Wysokość Kapitału Zakładowego: 17 860 000,00 zł
Oznaczenie sądu: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie
XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

MINISTERSTWO ZDROWIA

2013 -01- 17

WPLYNĘŁO

Dep.Zal.

Ad. 2.

Treść zastrzeżenia: „Definicja populacji docelowej przeglądu wskazuje na inną populację pacjentów, niż wniosek refundacyjny. Wskazaniem ujętym we wniosku refundacyjnym jest „nadciśnienie tętnicze”. Wskazaniem do stosowania w przedstawionym w ChPL-u jest „leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach”, a więc węższe. Charakterystyka populacji przedstawiona w schemacie PICOS w AKL jest zgodna z opisem populacji przedstawionym w ChPL-u. Jednakże wśród komparatorów oprócz terapii skojarzonej ramipylem i amlodypiną znalazły się również monoterapia ramipylem lub amlodypiną oraz refundowane połączenia antagonisty wapnia i inhibitora ACE, co z kolei wskazywałoby na analizę we wskazaniu nadciśnienie tętnicze. Konieczne jest wyjaśnienie tej kwestii i jednoznaczne stwierdzenie, iż wnioskowanym wskazaniem jest to zgodne z zarejestrowanym.”

Komentarz:

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Podmiotu odpowiedzialnego wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianej technologii lekowej („leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach”). Tym samym w imieniu EGIS Pharmaceuticals PLC jednoznacznie prosimy o refundację produktu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem: **Leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.**

Wszystkie analizy dołączone do wniosku przeprowadzono z uwzględnieniem zarejestrowanego wskazania, świadczącego iż podstawową opcjonalną technologią dla wnioskowanej jest terapia skojarzona dwoma produktami zawierającymi składniki ocenianego produktu złożonego.

Dodatkowo, mając na uwadze opinie ekspertów klinicznych, przedstawione w rozdziałach 5. i 12. Analizy problemu decyzyjnego, do grona komparatorów włączono również inne refundowane produkty złożone zawierające antagonistę wapnia i inhibitor konwertazy angiotensyny (zgodnie z opinią ekspertów bezpośrednio lub pośrednio, po terapii skojarzonej składnikami, produkty te będą zastępowane przez refundowany Egiramlon®). Warto również podkreślić, że wszystkie uwzględnione komparatory stanowiące połączenie antagonisty wapnia i inhibitora konwertazy angiotensyny mają zarejestrowane wskazania do stosowania w analizowanej populacji docelowej (amlodypina + perindopryl, produkt leczniczy Co-Prestarium®: leczenie substytucyjne w terapii nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, którzy już stosują

EGIS Polska Sp. z o.o.

02-146 Warszawa, ul. 17 Stycznia 45D

Tel.: +48 22 417 92 00, Fax: +48 22 417 92 92

www.egis.pl

NIP 118 00 64 159, KRS 0000063826

Wysokość Kapitału Zakładowego: 17 860 000,00 zł

Oznaczenie sądu: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

peryndopryl i amlodypinę, w takich samych dawkach; amlodypina + lizynopryl, produkt leczniczy Dironorm®: leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których ciśnienie krwi jest skutecznie regulowane jednoczesnym podawaniem lizynoprylu i amlodypiny w tych samych dawkach; ramipryl + felodypina, produkt leczniczy Delmuno®: leczenie nadciśnienia samoistnego u pacjentów leczonych takimi samymi dawkami ramiprylu i felodypiny jak zawarte w produkcie leczniczym Delmuno®). Wymienione produkty lecznicze są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (Grupa limitowa: 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – **produkty jednoskładnikowe i złożone**).

Dodatkowo mając na uwadze ocenę zdefiniowanych w Ustawie o refundacji (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) aspektów spełniania kryteriów osobnej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii do grona porównywanych schematów włączono monoterapię składnikami – sprawdzono, czy stosowanie produktu złożonego wiąże się z dodatkową korzyścią w odniesieniu do stosowania jednego ze składników oraz sprawdzono czy potencjalne dodatkowe korzyści kliniczne uzasadniają przyjęcie wyższej ceny dla produktu złożonego (generalnie sprawdzono zasadność kliniczną i ekonomiczną uwzględnienia produktu złożonego Egiramlon® w osobnej grupie limitowej lub we wspólnej grupie limitowej jednego ze swoich składników, zgodnie z art. 15. ust 3. ustawy o refundacji).

Przytoczone aspekty zostały szczegółowo omówione w Analizie problemu decyzyjnego (por. rozdziały: 5., 8. i 12.7.) oraz, w przypadku aspektów refundacyjnych, w Analizie ekonomicznej (por. rozdziały: 2.1., 2.3., 2.4.) i Analizie wpływu na budżet (por. rozdział 2.1.). Warto również zaznaczyć, że w analizach wyraźnie podkreślono, iż monoterapie ramiprylem i amlodypiną zostały wybrane jako komparatory dodatkowe: „Dodatkowo założono również możliwość porównania wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Egiramlon®) z amlodypiną i ramiprylem stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie wydaje się istotne przede wszystkim ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że **amlodypina i ramipryl stosowane w monoterapii nie stanowią podstawowych komparatorów dla ocenianej interwencji wnioskowanej w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego.**”

Ad. 3.

Treść zastrzeżenia: „Nie przedstawiono wyników z publikacji Khan A.A. et al. 2004 w formie tabelarycznej.”

Komentarz:

Publikacja Khan A.A. et al. 2004 (referencja [2] w analizie klinicznej Wnioskodawcy) dotyczy badania klinicznego przeprowadzone bez randomizacji (non-RCT) oraz zamaskowania, w którym analizowano efekty kliniczne stosowania amlodypiny w skojarzeniu z ramiprylem w bezpośrednim porównaniu do monoterapii ramiprylem w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w II, czyli umiarkowanym stopniu nasilenia. Wyniki z tej referencji zostały omówione w sposób opisowy (a nie tabelaryczny) w rozdziale 10.2. analizy klinicznej Wnioskodawcy. Autorzy analizy przedstawili wyniki w sposób opisowy (a nie tabelaryczny) z uwagi na fakt, iż w referencji opisano tylko wpływ zastosowanego leczenia na zmiany średniego ciśnienia tętniczego krwi w krótkim okresie 6 tygodni leczenia oraz nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Przetworzenie wszystkich niezbędnych danych w sposób opisowy nie stanowi zatem błędu merytorycznego.

Ad. 4.

Treść zastrzeżenia: „§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia – Przeprowadzony przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych nie spełnia wszystkich cech przeglądu systematycznego: nie przedstawiono charakterystyki badań, oceny jakości badań i ekstrakcji wyników.”

Komentarz:

Nie przedstawiono charakterystyki badań, oceny ich jakości oraz nie wyekstrahowano wyników opublikowanych analiz ekonomicznych gdyż w ramach przeglądu nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej dotyczącej wnioskowanej technologii.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz.U. z 2012 r. poz. 388) przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych powinien zawierać:

- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych
- 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.

Wymagane informacje zostały przedstawione w rozdziale 6.2. Analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku (por. przede wszystkim: tabelę 26. – opis kwerend oraz rysunek 5. – diagram selekcji doniesień wg PRISMA).

Ad. 5.

Treść zastrzeżenia: „§ 5. ust. 8 Rozporządzenia – Przeprowadzony przegląd opublikowanych badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia nie spełnia wszystkich cech przeglądu systematycznego: nie przedstawiono charakterystyki badań, oceny jakości badań i ekstrakcji wyników”

Komentarz:

Zgodnie z § 5. ust. 12 Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz.U. z 2012 r. poz. 388) przegląd opublikowanych badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia powinien zawierać:

- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4. ust. 3. pkt 3)
- 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).

Wymagane informacje wraz z informacjami przemawiającymi za wyborem dostępnych zestawów użyteczności zostały przedstawione w rozdziale 3.6.3. Analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku (por. przede wszystkim: tabelę 7. – opis kwerend oraz rysunek 4. – diagram selekcji doniesień wg PRISMA). Dane wyekstrahowane z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu przedstawiono w zbiorczej tabeli (tabeli 16. Analizy ekonomicznej) o czym również poinformowano w rozdziale 3.6.3.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz.U. z 2012 r. poz. 388) nie wymaga przedstawienia szczegółowej charakterystyki uwzględnionych badań (tak jak ma to miejsce w przypadku przeglądu systematycznego badań dotyczących efektywności klinicznej) gdyż w § 5. ust. 12 Rozporządzenia nie jest wskazany np. § 4. ust. 3. pkt 5 odnoszący się do charakterystyki zidentyfikowanych badań, czy § 4. ust. 3. pkt 6 odnoszący się do wyników badań.

Zakresu przedstawienia charakterystyki badań oraz zakresu oceny tych badań nie definiuje również § 3. pkt 6 Rozporządzenia, co uniemożliwia jego wskazywanie jako podstawy wystąpienia zastrzeżenia (nie jest pewne jakie metody oceny badań zastosować, jak dokładnie opisać charakterystykę badań a także w jakim zakresie opisać wyniki zidentyfikowanych badań).

Przedstawione informacje dotyczące charakterystyki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu (przedstawiono wyłącznie aspekty dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego oraz aspekty związane z przewagą niektórych badań nad pozostałymi) oraz wyniki ekstrakcji danych (przedstawiono

wyniki ekstrakcji danych wyłącznie w zakresie stanów zdrowia uwzględnionych w opracowaniu) są wystarczające na potrzeby Analizy ekonomicznej i wypełniają wymagania zdefiniowane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).

Ad. 6.

Treść zastrzeżenia: „§ 8. pkt 2 Rozporządzenia – Zidentyfikowano błędne odwołania do źródeł informacji wykorzystanych w analizach, np. w analizie ekonomicznej: dotyczących wyceny echokardiografii”

Komentarz:

W trakcie przeprowadzenia badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych (szczegóły przedstawiono w rozdziale 13.1. Analizy ekonomicznej) wśród pacjentów z analizowanej populacji zostało wskazane rozliczanie procedury 5.05.00.0000082 (echokardiografia), o wycenie 10 pkt zgodnie z Załącznikiem nr 3 do zarządzenia Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. (zmieniony Załącznik nr 5b część 1 do zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ – jest to prawidłowa referencja do wyceny punktowej produktu).

W trakcie aktualizacji danych kosztowych, w tym wycen produktów medycznych regulowanych w Zarządzeniach Prezesa NFZ zaobserwowano, że w Załączniku nr 5 część b do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (pozycja bibliograficzna [46] z Analizy ekonomicznej) wspomniana procedura została pominięta. W ramach rozmów z ekspertami większość z nich była przeświadczona o możliwości rozliczania wskazanej procedury medycznej, co sugeruje aktualność wymienionego załącznika do Zarządzenia Nr 96/2011/DSOZ na dzień złożenia wniosku.

Iwona Gradowska-Olszewska



Dyrektor ds. Medycznych

EGIS Polska sp. z o.o.

EGIS Polska Sp. z o.o.
02-146 Warszawa, ul. 17 Stycznia 45D
Tel.: +48 22 417 92 00, Fax: +48 22 417 92 92
www.egis.pl

NIP 118 00 64 159, KRS 0000063826
Wysokość Kapitału Zakładowego: 17 860 000,00 zł
Oznaczenie sądu: Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie
XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego