

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:</b>	
<b>Numer:</b>	BIP – 220, analiza AOTM-OT-4351-36/2014
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Palexia retard (tapentadolium) we wskazaniach: nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM<sup>2</sup>.*

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Piotr Bulica,

Market Access Manager w STADA Poland Sp. z o.o.

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

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:...~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~

<sup>1</sup> 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. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~

**Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**

~~Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.~~

**UWAGA!**

*Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.*

*Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.*

### **Część A**

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>4</sup>, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

#### **Stosunku pracy ■**

~~Umowy o świadczenie usług zarządczych~~

~~Umowy zlecenia~~

~~Umowy o dzieło~~

~~Innej umowy o podobnym charakterze~~

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

*„8.Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:*

- 1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;*
- 2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;*
- 3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”*

*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.*

*Ja, niżej podpisany Piotr Bulica, jestem pracownikiem firmy STADA Poland Sp. z o.o., która odpowiada za marketing produktu leczniczego Palexia retard® na terenie Polski.*

*Na mocy udzielonego mi pełnomocnictwa, reprezentuję Wnioskodawcę przed Ministrem Zdrowia.*

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

<sup>4</sup> niepotrzebne skreślić

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

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Pleszewo,  
13.11.2014. *P. K. B...*

Data składania i podpis osoby składającej DK1 .....

### Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DK1 .....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwagi ogólne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wybrane komparatory (oksykodon i morfina o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu, p.o.) są jak słusznie zauważyła Agencja standardem leczenia bólu przewlekłego, technologiami stosowanymi i refundowanymi w Polsce we wnioskowanej populacji docelowej. Powyższe uzasadnienie wyboru komparatora jest zgodne z kluczową opinią ankietowanego przez AOTM, Konsultanta Wojewódzkiego medycyny paliatywnej - dr n. med. Jadwigi Pyszkowskiej, która bez względu na pochodzeniu bólu (ból nowotworowy oraz ból nienowotworowy) wskazuje oprócz leku Targin, jedynie morfina oraz oksykodon o kontrolowanym/przedłużonym uwalnianiu, podawane doustnie. Lek Targin nie został uwzględniony w analizach z uwagi na fakt, iż na dzień złożenia wniosku nie był on jeszcze produktem refundowanym.  A zatem, zastosowane w analizach technologie alternatywne wyczerpują minimalny wymóg przedstawienia porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§4 Ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388)).</li> <li>Przedstawianie porównań <u>ze wszystkimi technologiami medycznymi</u> stosowanymi w populacji docelowej nie ma podstaw prawnych w Ustawie o refundacji (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) oraz Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388), ani uzasadnienia w wytycznych metodologii HTA. Tym bardziej nie ma podstaw prawnych ani uzasadnienia merytorycznego wymaganie przedstawienia porównania ze wszystkimi technologiami medycznymi stosowanymi w populacji docelowej.</li> <li>Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu tj. nad oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (OXY<sub>CR</sub>) oraz z morfina o przedłużonym uwalnianiu (MOR<sub>CR</sub>) – a zatem nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji i Wnioskodawca nie jest zobowiązany do przedstawienia danych, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań.</li> <li>„Obliczenia własne” Agencji dotyczące zestawienia kosztów stosowania technologii wnioskowanej oraz wskazanych przez Agencję technologii opcjonalnych zostały przeprowadzone techniką analityczną niemającą swojego uzasadnienia. W świetle zasad EBM oraz wytycznych HTA niedopuszczalnym jest sporządzanie analizy ekonomicznej jedynie do porównania kosztów nabycia porównywanych interwencji <u>bez odniesienia się do ich efektywności klinicznej</u>, zgodnie z którą tapentadol ER cechuje lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi silnymi opioidami. <b>A zatem wszelkie wnioskowanie oparte wyłącznie o wykonane przez Agencję zestawienie kosztów nabycia ww. technologii medycznych, przypominające analizę minimalizacji kosztów nie ma podstaw merytorycznych i nie powinno rzutować na wnioski płynące z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.</b></li> <li>W ramach analizy ekonomicznej dla bólu nowotworowego <u>nie popełniono błędu obliczeniowego</u> dotyczącego średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. Wnioski podważające wiarygodność analizy ekonomicznej Wnioskodawcy nie mają podstaw merytorycznych.</li> <li>Nieprawidłowe oznaczenie cykli w jednej z tabel AE dla bólu nienowotworowego przy prawidłowym ich przytoczeniu w dalszej części analizy oraz braku wpływu wspomnianego błędu na opisane i użyte w modelu kalkulacje <b>nie mogą oznaczać dewaluacji całej analizy ekonomicznej, co zostało podkreślone przez Agencję w AWA.</b></li> <li>Wskazane przez Agencję braki dotyczące uzasadnienia przyjętych w BIA założeń (tj. przejścia udziałów w rynku, wzrostu sprzedaży wnioskowanej technologii) są <b>niezasadne i niesłusznie rzutują na odbiór całej analizy Wnioskodawcy.</b></li> <li>Wnioskodawca zwrócił uwagę, iż w części podsumowującej AKL oraz w rozdziale „Kluczowe informacje i wnioski”, informacje będące na niekorzyść TAP<sub>ER</sub> są uwypuklone (wyboldowane), z kolei wyniki będące na korzyść ocenianej interwencji nie zostały w analogiczny sposób wyróżnione. <b>Taki sposób formatowania budzi wątpliwości, co do obiektywności oceny i prezentowania przedłożonych dowodów naukowych.</b> Ponadto wyniki punktów końcowych mających istotne znaczenie dla pacjenta (tj. jakość życia, ocena natężenia bólu, częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, objawy odbytne) zostały potraktowane drugoplanowo.</li> <li>Wnioskodawca przedstawił wszystkie dane, do których uzupełnienia został wezwany, o ile zachodziły okoliczności zobowiązujące Wnioskodawcę do ich przedstawienia. Zwracamy się z uprzejmą prośbą sprostowanie zawartych w Analizie Weryfikacyjnej informacji sugerujących rzekome niespełnienie minimalnych wymagań oraz nieprawidłowych obliczeń (wskazanych poniżej) przedstawionych jako „Obliczenia własne” Agencji.</li> </ul> <p>Szczegółowe uzasadnienie powyższych uwag ogólnych do Analizy Weryfikacyjnej Agencji zawarto w kolejnych wierszach tabeli.</p>
Tabela nr 1, wiersz nr 1, wiersz nr 7 Rozdział 3.1.2 Ocena wyboru	<p>Odnosząc się do morfiny w postaci iniekcji, Zalecenia PTBB wskazują, iż „leki powinny być podawane drogą nieinwazyjną” (cytat ze strony 19 AWA). Farmakokinetyka podania leku w iniekcji jest też istotnie odmienna, w stosunku do farmakokinetyki leku w postaci tabletki o modyfikowanym uwalnianiu. W związku z powyższym ciężko uznać morfina w iniekcji za istotny komparator dla leku w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu (Palexia</p>



<p><b>komparatorów, uzupełnienie analiz Tabela 52, wiersz nr 4</b></p>	<p>retard).</p> <p>Odnosząc się do metadonu w postaci syropu, jest to postać leku o innej farmakokinetyce, niż tabletko o przedłużonym uwalnianiu. W związku z powyższym ciężko uznać ten lek za istotny komparator dla leku Palexia retard.</p> <p>Zgodnie z literaturą naukową „Farmacja praktyczna”, red. Renata Jachowicz, PZWL 2008, Rozdział 6.5.2. <i>‘Problemy lekowe związane ze skutecznością leczenia’</i> sposób podania leku może mieć wpływ na skuteczność procesu farmakoterapii. W związku z tym zgodność postaci farmaceutycznej komparatorów i leku Palexia retard można uznać za zasadne. Pośrednio potwierdza to opinia trzeciego Eksperta klinicznego z tabeli nr 8.</p> <p>Informacja, jakoby nadesłane dokumenty „nie uzupełniały wszystkich niezgodności względem wymagań minimalnych wskazanych przez Agencję” jest myląca. Wnioskodawca odniósł się do uwag, o których była mowa w piśmie Prezesa Agencji z dnia 3 października 2014 r., znak AOTM-OT-4350-36(7)/AKa_MPa/2014, tj. uwag dotyczących braku zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii.</p> <p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania technologii wnioskowanej oraz porównywanej technologii opcjonalnej (oksykodon o przedłużonym uwalnianiu) znajdują się w przedłożonej analizie ekonomicznej. Buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanyl (systemu transdermalny), metadon (syrop) (tylko dla wskazania bóli nowotworowy) oraz morfina (tabl. powł. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu, roztwór do wstrzykiwań) zostały uwzględnione w przedłożonej analizie w ramach kolejnej linii leczenia (po przerwaniu leczenia z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu bądź oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu), której koszty zostały przedstawione szczegółowo w przedłożonej analizie.</p>
<p><b>Tabela nr 1, wiersz nr 6</b></p>	<p>Po dokonaniem uzupełnienia Wnioskodawca przekazał wyniki badania ankietowego w zakresie odpowiedzi ankietowanych ekspertów, które stanowiły podstawę do określenia koncepcji i głównych założeń przedłożonych analiz. Jak podkreślono, badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów medycznych dotyczyło zarówno leczenia bólu przewlekłego jak i ostrego, a zatem tematyki wykraczającej poza wnioskowane wskazania refundacyjne. Ponadto autorzy raportu HTA korzystali jedynie z części wyników omawianego badania i do nich właśnie przedstawili dostęp, np. pytanie 23 nie dotyczy ocenianej interwencji oraz wnioskowanego wskazania i dlatego nie przedłożono jego wyników. Należy także zauważyć, iż niektóre pytania zostały szerzej (wnikliwiej oraz bardziej szczegółowo) omówione w drugiej części ankiety (pytanie 22 z I cz. ankiety odpowiada pyt. 3 z II cz. ankiety) i dlatego nie powielano ich treści.</p>
<p><b>Aktualizacja wyników analizy ekonomicznej, Tabela nr 1, wiersz nr 6.</b></p>	<p>Analiza ekonomiczna była aktualna w dniu złożenia wniosków, w związku z czym nie było formalnych podstaw jej aktualizacji przez Wnioskodawcę.</p> <p>Merytoryczna zasadność braku potrzeby aktualizacji analizy jest przedstawiona w uzupełnieniach oraz w AWA, część <i>Aktualność danych kosztowych</i> na stronie nr 90.</p>
<p><b>Informacja o leku w wytycznych Tabela nr 6 i nr 7</b></p>	<p>Odnosząc się do polskiej wytycznej, lek dotychczas nie był w powszechnym zastosowaniu, stąd też mógł nie być uwzględniony w zaleceniach. Wykazał on jednak porównywalny z silnymi opioidami efekt analgetyczny, stąd też <b>może być traktowany łącznie z innymi silnymi opioidami</b>. Pośrednio potwierdza to opinia trzeciego Eksperta klinicznego z tabeli nr 8.</p> <p><b>Odnosząc się do niekorzystnych zaleceń EAPC 2012, zalecenia te zostały wydane przed opublikowaniem badań klinicznych uwzględnionych w przedłożonej analizie HTA.</b></p>
<p><b>rozd. 2.1., tab. 1 (7 wiersz tabeli); rozdz. 5.2, tab. 52 str. 113 (5 wiersz tabeli)</b></p>	<p>Agencja zwraca uwagę, iż przedłożone uzasadnienie dot. wyboru komparatora jest niewystarczające.</p> <p>Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych nie nakłada obowiązku przeprowadzenia porównania ze wszystkimi technologiami alternatywnymi. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W przedłożonym przeglądzie przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji z 2 refundowanymi technologiami opcjonalnymi (tj. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu oraz morfina o przedłużonym uwalnianiu), a w przedłożonej analizie ekonomicznej z 1 refundowaną technologią opcjonalną (tj. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu). <b>A zatem obie analizy pozostają zgodne z omawianym Rozporządzeniem i wyczerpują minimalny wymóg przedstawienia porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§4 Ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388)).</b></p> <p>Ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zgodnie z wytycznymi AOTM:</b> dopiero w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”) zaleca się <b>przeprowadzenie porównania pośredniego</b>.</li> </ul> <p>W związku z faktem, iż odnaleziono badania z randomizacją typu „head to head” bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z wybranymi i wnikliwie uzasadnionymi na etapie APD komparatorami, bezzasadnym jest przeprowadzenie porównania pośredniego czy analizy pośredniej.</p> <p>Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż <b>porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych</b>. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże</p>

się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. **A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest niska** oraz uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

- Na podstawie oceny zidentyfikowanych przeglądów systematycznych stwierdzono, że wykonanie dodatkowego porównania (tj. porównania pośredniego), opartego na porównaniu o znacznie niższej wiarygodności (brak randomizowanych badań *head-to-head*) nie mogłoby w jakkolwiek sposób zmienić czy wpłynąć na wnioski z analizy klinicznej.

Zidentyfikowane dane (przeglądy systematyczne, artykuły pogładowe/wtórne) jednoznacznie wskazują, że **TAP<sub>ER</sub> jest lekiem o co najmniej porównywalnej analgezji oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa względem innych silnych opioidów** (ogólny wniosek z systematycznych przeglądów *Taylor 2013* oraz *Riemsma 2011*). Ponadto **wszyscy ankietowani przez Agencję eksperci wskazują, iż tapentadol o przedłużonym uwalnianiu powinien być refundowany ze środków publicznych Polsce ze względu na swój unikalny mechanizm działania przeciwbólowego oraz korzystny profil działań niepożądanych (zwłaszcza zaburzeń jelitowych tj. zaparcia wywołane opioidami), a także niski potencjał uzależniający.**

Wśród wymienionych przez Agencję silnych opioidów znajduje się również lek Targin (OXY/NAL), jednakże lek ten na dzień złożenia wniosku nie był produktem refundowanym. Należy zauważyć, iż **oceniana interwencja (TAP<sub>ER</sub>) na podstawie przytoczonego przez Wnioskodawcę oraz Agencję przeglądu systematycznego *Coluzzi 2014*, w porównaniu pośrednim względem OXY/NAL wykazuje lepsze wyniki kliniczne oraz niższe koszty stosowania.**

- Wnioskodawca zaznaczył, iż na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Palexia retard® nie zastosowano ograniczeń dotyczących m.in. interwencji alternatywnej, a zatem w ramach przeprowadzonego wyszukiwania **nie pominięto badań, w których oceniana interwencja mogłaby być porównywana z innymi technologiami medycznymi wskazanymi przez Agencję.**

Potwierdza to AOTM (str. 41 AWA, ostatni akapit): „*Zdaniem Agencji strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie*”.

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) z innymi technologiami medycznymi wskazanymi przez Agencję: morfiną (roztwór do wstrzykiwań), buprenorfiną (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanylem (system transdermalny), metadonem (syrop; tylko dla wskazania ból nowotworowy).

- Wybrane komparatory (oksykodon i morfina o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu, p.o.) są technologiami stosowanymi i refundowanymi w Polsce we wnioskowanej populacji docelowej. **Uzasadnienie przyjęcia ww. technologii medycznych jako technologii alternatywnych przedstawione w analizach Wnioskodawcy uwzględnia nie tylko zbieżną formę podania (jak przytacza Agencja), ale także takie kwestie jak:**

- refundacja w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zarówno w populacji pacjentów nowotworowych, jak i nienowotworowych);
- obecność rejestracji zgodnej z analizowanym wskazaniem (na podstawie danych z ChPL);
- przynależność do grupy silnych opioidów;
- rekomendacja w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu;
- jednogłośnię uznane przez ekspertów medycznych uczestniczących w badaniu ankietowym za adekwatne i wystarczające komparatory dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu;
- częste zastosowanie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu;
- możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych.

Należy podkreślić, że w badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród ekspertów w dziedzinie leczenia bólu wskazano, iż z względu na swój podwójny mechanizm tapentadol o przedłużonym uwalnianiu **zastąpi leki powodujące objawy niepożądane, w szczególności trudne do opanowania zaparcia występujące najczęściej po opioidach podawanych doustnie.**

Powyższe uzasadnienie wyboru komparatora **jest zgodne** z kluczową (najbardziej wiarygodną oraz uwzględniającą szerokie doświadczenie eksperta) opinią ankietowanego przez AOTM, **Konsultanta Wojewódzkiego** medycyny paliatywnej - dr n. med. Jadwigi Pyszkowskiej, która bez względu na pochodzenie bólu (ból nowotworowy oraz ból nienowotworowy) wskazuje oprócz leku Targin, jedynie morfinę oraz oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu, leki podawane doustnie.

W ramach analizy ekonomicznej odstąpiono od przeprowadzenia porównania z morfiną o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu. Dla porównania tapentadol ER vs. morfina CR odnaleziono jedno, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne *Kress 2014*. Powyższe badanie obejmowało: 2-tygodniową fazę miaroczkowania (*titration period*) oraz 4-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego (*maintenance period*) przewlekłego bólu nowotworowego. Istotnym jest jednak fakt, iż po 2 tygodniach titracji, pacjentów, którzy podczas ostatnich 3 dni tej fazy spełnili ściśle kryteria stabilizacji (tj.: średnie natężenie bólu w skali NRS <5 pkt. oraz średnia dawka MOR<sub>IR</sub> ≤20 mg/dzień), poddano powtórnej randomizacji oraz włączono do 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego. Osoby, które początkowo zostały poddane procesowi randomizacji do grupy TAP<sub>ER</sub> oraz, które spełniły ww. kryteria, zostały poddane powtórnej randomizacji do grupy placebo lub do grupy TAP<sub>ER</sub>. Natomiast, osoby początkowo zrandomizowane do grupy MOR<sub>CR</sub> zostały w tej grupie pod warunkiem spełnienia ww.

	<p>kryteriów. A zatem, dla TAP<sub>ER</sub> vs MOR<sub>CR</sub> podczas fazy leczenia podtrzymującego nie było porównania randomizowanego. W związku z powyższym ze względu na zastosowaną selekcję pacjentów pod kątem ich odpowiedzi w okresie miareczkowania, w przypadku porównania TAP<sub>ER</sub> vs. MOR<sub>CR</sub> w odniesieniu do 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego nie można zastosować typowych statystycznych kalkulacji a jedynie statystykę opisową. W praktyce oznacza to zatem, iż dane kliniczne, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla omawianego porównania dotyczą wyłącznie 2-tygodniowego okresu miareczkowania. <b>Autorzy analizy ekonomicznej uznali zatem, iż analiza ekonomiczna przeprowadzona przy zastosowaniu danych klinicznych z tak krótkiego okresu obserwacji dotyczącego czasu dostosowywania dawki (nie uwzględniającego okresu leczenia dawkami optymalnymi) nie byłaby wiarygodna.</b> Co więcej, decydowanie o refundacji w oparciu o wyniki takiej analizy ekonomicznej nie byłoby poparte rzetelnymi dowodami naukowymi.</p>
<p><b>Rozdz. 2.1 Tabela 1, ósmy wiersz tabeli</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy zauważyć, iż informacje zawarte w analizach były aktualne na dzień złożenia wniosku (zgodnie z § 2. Rozporządzenia), gdyż czas obowiązywania Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. rozpoczął się 1 września 2014 r. a zatem po złożeniu wniosku refundacyjnego dla ocenianej technologii medycznej (tj. 26 sierpnia 2014 r.). A zatem nie było podstaw do wskazania braku spełnienia wymagań minimalnych.</li> <li>W komentarzu oceniający analizę wyraźnie wskazał, iż "wszystkie ceny są spójne z cenami uwzględnionymi przez wnioskodawcę" i „nie była konieczna aktualizacja obliczeń wnioskodawcy”.</li> <li>Podsumowując: <b>niezasadnym jest wskazanie w przytoczonym fragmencie Tabeli 1 braku uzupełnienia analizy ekonomicznej względem wymagań minimalnych.</b></li> </ul>
<p>rozdz. 3.1.2., str. 33 (wiersz pod tabelą); rozdz. 3.3.1.2, str. 42 (wiersz pod tabelą)</p>	<p><u>Komentarz AOTM:</u></p> <p>„Agencja uważa, że uwzględnienie tylko morfiny (tabl. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu) oraz oksykodonu (tabl. o przedłużonym uwalnianiu) jako komparatorów wobec TAP<sub>ER</sub> w AKL wnioskodawcy jest poważnym ograniczeniem wiarygodności raportu.”</p> <p>„W opinii Agencji przedstawione argumenty za zawężeniem wyboru komparatora do morfiny i oksykodonu jest niewystarczające”</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTM:</u></p> <p>Należy powtórnie podkreślić, iż przedstawianie porównań ze wszystkimi technologiami medycznymi stosowanymi w populacji docelowej (do którego ma zastrzeżenia Agencja) nie ma podstaw prawnych w Ustawie o refundacji (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) oraz Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388), ani uzasadnienia w przyjętej i powszechnie akceptowanej metodologii.</p> <p>A zatem uwaga dotycząca nie uwzględnienia innych komparatorów, nie tylko nie jest ograniczeniem wiarygodności raportu, ale jest w pełni bezzasadna. Kwestie dotyczące uzasadnienia wyboru komparatora zostały dokładnie omówione powyżej.</p>
<p><b>Rozdz. 4.3.2 s.100 Tabela 44 siódmy wiersz tabeli</b></p>	<p>Przedstawiono wątpliwość odnośnie przyjęcia właściwej techniki analitycznej. Natomiast w ramach komentarza do ww. wątpliwości zaznaczono „<b>Brak uwag do analizy kosztów- użyteczności</b>”. A zatem znak zapytania w kolumnie „Wynik oceny” jest mylący w stosunku do odbiorców AWA.</p>
<p><b>Rozdz. 4.3.2, s. 100 Tabela 44, dziesiąty wiersz tabeli, Rozdz. 4.3.3 s. 101-102</b></p>	<p>Przedstawiono wątpliwość odnośnie wykazania w analizie klinicznej zakładanego dodatkowego efektu zdrowotnego technologii wnioskowanej.</p> <p>W ramach komentarza do ww. wątpliwości wskazano rozdział 4.3.3 AWA. Jednak w przytoczonym rozdziale (s.102) można znaleźć następującą informację: „<b>Agencja uznała wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę tj. uwzględnienie w analizie ekonomicznej dla bólu nienowotworowego efektów zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii</b>”. A zatem przytoczona wątpliwość nie ma uzasadnienia.</p>
<p><b>str. 43 (trzeci akapit od końca)</b></p>	<p><u>Komentarz AOTM:</u></p> <p>„Agencja uważa za niezasadne włączenie przez wnioskodawcę do analizy badania Etropolski 2011, ze względu na niespełnienie kryterium dot. interwencji (tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu) tj. w badaniu tym nie przedstawiono wyników dla skuteczności klinicznej dla poszukiwanego porównania TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>, a jedynie dla 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (interwencja niezgodna z wnioskowaną), co powinno być przyczyną odrzucenia publikacji na etapie selekcji. W związku z powyższym w dalszej części analizy badanie Etropolski 2011 nie zostało uwzględnione”.</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTM:</u></p> <p>Autorzy badania Etropolski 2011, jak trafnie zauważono, nie przedstawili wyników oceny skuteczności dla opioidów o przedłużonym uwalnianiu (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>). Wynika to przede wszystkim z faktu, iż nadrzędnym celem badania była ocena skuteczności przeciwzaparciowej (ang. <i>Bowel Function Diary</i>) oraz tolerancji/bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych (w tym ocenianą interwencję TAP<sub>ER</sub>) – co zostało podkreślone w analizach Wnioskodawcy.</p> <p>A zatem, we włączonej do analizy próbie klinicznej (Etropolski 2011) w zakresie danych dla TAP<sub>ER</sub> przedstawiono wyniki dla punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa tj. zgony, przerwania udziału w badaniu, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, kliniczna ocena objawów odstawienia opioidów (COWS). Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (TAP<sub>ER</sub> vs OXY<sub>CR</sub>) dla analizowanego okresu obserwacji (4 tyg.) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych.</p>

<p>str. 54 (ostatni akapit)</p>	<p><u>Komentarz AOTM:</u> „Agencja, zwróciła jednak uwagę na niespełnienie wymagań minimalnych w zakresie uzupełnienia AKL o dodatkowe technologie opcjonalne, które mogłyby zostać zastąpione przez technologię wnioskowaną po uzyskaniu refundacji w Polsce. (...)”</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTM:</u> Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388) mówi, że „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt. 3, zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”.</p> <p><b>A zatem, rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388) nie nakłada obowiązku przeprowadzenia porównania ze wszystkimi technologiami alternatywnymi.</b> W przedłożonym przeglądzie przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji z 2 refundowanymi technologiami opcjonalnymi (tj. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu oraz morfina o przedłużonym uwalnianiu). <b>Analiza kliniczna pozostaje zgodna z omawianym Rozporządzeniem i spełnia minimalne wymagania.</b></p> <p>Przedstawianie porównań z kolejnymi technologiami medycznymi stosowanymi w populacji docelowej (dla których w naszym przypadku jakość dowodów byłaby duża niższa) nie ma podstaw prawnych w Ustawie o refundacji (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. Zm.) oraz Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).</p>
<p>str. 79 (akapit dotyczący bólu nowotworowego)</p>	<p><u>Komentarz AOTM:</u> „W badaniu Kress 2014 wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść tapentadolu vs MOR CR w częstotliwości zastosowania leczenia doraźnego w postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu”.</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTM:</u> Jak słusznie zauważyli autorzy badania Kress 2014, ograniczeniem tego eksperymentu jest <b>nie zdefiniowanie dawki maksymalnej leku ratunkowego</b> (tj. morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, p.o., podawanej w przypadku wystąpienia bólu przebijającego). A zatem, powyższy wynik należy rozpatrywać w kontekście pełnego dostępu pacjentów do morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. W przypadku ograniczenia dostępu do ww. leku ratunkowego (co ma miejsce zarówno w badaniach klinicznych, jak i praktyce klinicznej), powyższy wynik <b>traci swoją znamienność statystyczną</b> – potwierdza to już 4-tyg. badanie Imanaka 2013, czy długoterminowe badanie Wild 2010 (brak znamienności statystycznej omawianego punktu końcowego).</p> <p><b>Dodatkowo, należy podkreślić, iż są to 2 pierwsze tygodnie stosowania ocenianych leków, w których występuje faza miareczkowania, której celem jest określenie optymalnej dawki zapewniającej odpowiednie uśmierzanie bólu przy akceptowalnym poziomie reakcji niepożądanych.</b></p> <p>Wnioskodawca ponadto zwrócił uwagę, iż w części podsumowującej AKL oraz w rozdziale „Kluczowe informacje i wnioski” (str. 137-142), wyniki wskazujące na <b>niekorzyść TAP<sub>ER</sub></b> (tj. omawiany powyżej wynik) są uwypuklone (wyboldowane), z kolei wyniki będące na <b>korzyść ocenianej interwencji nie zostały w analogiczny sposób wyróżnione</b>. Takie postępowanie budzi wątpliwości, co do obiektywności oceny dowodów naukowych. Ocena taka powinna uwzględniać zarówno ryzyko, jaki korzyści związane z ocenianą interwencją.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1, s. 83</p>	<p>Błędnie wskazano, iż Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono prostą analizę wrażliwości zawierającą zarówno parametry o charakterze jednokierunkowym jak i wielokierunkowym.</p>
<p>Rozdz. 4.2.2, s. 86, Tabela 35, szósty wiersz tabeli, Rozdz. 4.2.3 s. 90</p>	<p>Ponownie wskazano na brak zestawienia w ramach analizy ekonomicznej kosztów dla pozostałych technologii opcjonalnych.</p> <p>Uwagi do powyższego zarzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W ramach przedłożonej analizy ekonomicznej odstępiono od porównania z morfiną o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu, co zostało szeroko opisane zarówno w samej analizie jak i przedstawionej wyżej uwadze do AWA (dotyczącej Rozdz. 2.1 Tabela 1, siódmy wiersz tabeli). Należy jednak podkreślić, iż w przedłożonym przeglądzie systematycznym odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne Kress 2014, które dowodzi <b>wyższości wnioskowanej technologii nad morfiną o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu w zakresie częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zarówno ogółem, tych ze strony przewodu pokarmowego (ogółem, nudności, wymioty, suchość w ustach)</b>. Wspomniana wyższość tapentadolu ER nad morfiną CR wyklucza użycie techniki minimalizacji kosztów dla tego porównania. <b>Brak zatem podstaw merytorycznych i prawnych do przedstawiania zestawienia kosztów nabycia ww. technologii medycznych.</b></li> <li>Zgodnie z wnioskami płynącymi z opublikowanych przeglądów systematycznych (tj. np. Taylor 2013 i Riemsmas 2011) <b>TAP<sub>ER</sub> jest lekiem o co najmniej porównywalnej analgezji oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa względem innych silnych opioidów</b> A zatem wyższość tapentadolu ER nad innymi silnymi opioidami w zakresie bezpieczeństwa wyklucza użycie techniki minimalizacji kosztów względem porównań wnioskowanej technologii z przytaczanymi przez Agencję technologiami opcjonalnymi (morfina, buprenorfina, fentanyl, metadon).</li> <li>Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż <b>Konsultant Wojewódzki</b> medycyny paliatywnej – dr n. med. Jadwiga Pyszkowska, kluczowy ekspert ankietowany przez AOTM bez względu na pochodzenie bólu (ból nowotworowy oraz ból nienowotworowy) wskazuje, jako: 1) technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu: <b>morfina</b> o kontrolowanym uwalnianiu, <b>oksykodon</b> o kontrolowanym</li> </ul>



	<p>uwalnianiu, Targin o kontrolowanym uwalnianiu; 2) technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię: <b>oksykodon, Targin</b>; 3) technologie medyczne zalecane do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce: <b>morfinę p.o., oksykodon tabl.</b> A zatem podstawy do uwzględnienia buprenorfiny, fentanylu czy metadonu jako technologii opcjonalnych w ramach analizy ekonomicznej są wątpliwe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W odniesieniu do produktu leczniczego Targin należy podkreślić, iż znalazł się on w Obwieszczeniu MZ z dnia 22 października 2014 roku, a więc znacznie później niż została złożona analiza ekonomiczna Wnioskodawcy. Nie był on zatem rozpatrywany jako refundowany komparator dla wnioskowanej technologii medycznej. Niemniej podobnie jak w odniesieniu do pozostałych przytoczonych przez Agencję technologii opcjonalnych, nie ma podstaw merytorycznych i prawnych do przeprowadzania analizy minimalizacji kosztów dla porównania tapentadol ER vs. oksykodon w połączeniu z naloksonem (produkt leczniczy Targin). Podstawą powyższego stwierdzenia są wyniki przeglądu systematycznego <i>Coluzzi 2014</i> w którym tapentadol ER <b>wykazuje lepsze wyniki kliniczne względem oksykodonu w połączeniu z naloksonem.</b></li> </ul> <p>A zatem biorąc pod uwagę przedstawione wyżej argumenty należy podkreślić, iż <b>zestawienie</b> w ramach analizy ekonomicznej kosztów nabycia wnioskowanej technologii oraz kosztów nabycia technologii opcjonalnych wskazanych przez AOTM (tj. buprenorfina, fentanyl, metadon, morfina oraz Targin) <b>nie ma podstaw merytorycznych</b> (wyższość tapentadolu ER nad ww. technologiami wyklucza zastosowanie techniki minimalizacji kosztów) <b>oraz prawnych</b> (brak informacji o konieczności wykonywania takich zestawień w Ustawie o refundacji (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) oraz Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388), ani też w Wytycznych AOTM).</p>
<p><b>Rozdz. 4.2.2, s. 86, Tabela 35, dziesiąty wiersz tabeli, Rozdz. 4.2.3 s. 89-90</b></p>	<p>Przedstawiono wątpliwość odnośnie wykazania w analizie klinicznej zakładanego dodatkowego efektu zdrowotnego technologii wnioskowanej.</p> <p>W ramach komentarza do ww. wątpliwości Agencja wskazuje rozdział 4.2.3 AWA. Jednak w przytoczonym rozdziale (s.90) można znaleźć następującą informację: <b>„Agencja uznała wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę tj. wykazanie wyższości terapeutycznej wnioskowanego leku nad OXY CR oraz niezachodzenie wymagań art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji”.</b> A zatem przytoczona wątpliwość <b>nie ma uzasadnienia i wprowadza w błąd odbiorcę AWA.</b></p>
<p><b>Niespójny opis sposobu wyznaczenia podstawy limitu</b> <b>Rozdz. 4.3.3 s.102</b></p>	<p>Ponownie wskazano na niespójny opis sposobu wyznaczenia podstawy limitu w grupie utworzonej przez produkt leczniczy Palexia retard na stronach 53 i 54 analizy ekonomicznej.</p> <p>Oceniając analizę popełniono błąd w zakresie analizy informacji zawartych na przytoczonych stronach przedłożonej AE. W przytoczonym opisie (s. 102 AWA) zaczerpniętym z przedłożonej analizy ekonomicznej wnioskodawca wskazuje wyraźnie, iż wybór podstawy limitu w nowej grupie limitowej utworzonej w przypadku refundacji Palexia retard dotyczył „opakowania, które wg prognoz będzie najczęściej stosowane spośród opakowań o najniższej cenie hurtowej/DDD”. Biorąc pod uwagę fakt, iż najniższa cena hurtowe/DDD dotyczyła opakowań Palexia retard 100mg 60 tabl. i Palexia retard 200mg 60 tabl. porównano ich prognozowane zużycie, które wykazało, iż częściej stosowanym opakowaniem będzie Palexia retard 100mg 60 tabl. A zatem wskazane w AWA opakowanie Palexia retard 150mg 60 tabl. zgodnie z przytoczonym opisem nie było rozważane jako podstawa limitu z uwagi na wyższą cenę hurtową/DDD.</p> <p>Po raz kolejny niesłusznie podważa się wiarygodność analizy ekonomicznej wnioskodawcy.</p>
<p><b>Rozdz. 4.2.2, s. 87, Tabela 35, piętnasty wiersz tabeli; Rozdział 4.2.3, s 88-89.</b></p>	<p>Przedstawiono wątpliwość odnośnie poprawnego określenia i uzasadnienia wyboru użyteczności stanów zdrowia.</p> <p>W ramach komentarza do ww. wątpliwości wskazano rozdział 4.2.3 AWA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Użyteczność stanu „kontrolowany przewlekły ból bez występowania zdarzeń niepożądanych bądź przerwania leczenia” wynosząca 0,695 została zaczerpnięta z analiz ekonomicznych dotyczących bólu nienowotworowego, co było podyktowane brakiem wiarygodnych danych na temat omawianej użyteczności w populacji pacjentów z kontrolowanym przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu. <b>Wnioskodawca wskazał ww. założenia jako ograniczenie, które zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości, która potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej.</b> W AWA AOTM nie wskazuje lepszego od zastosowanego źródła danych dotyczących populacji chorych z kontrolowanym przewlekłym bólem nowotworowym. Przytacza jedynie testowaną w ramach analizy wrażliwości wartość 0,592 zaczerpniętą z analizy NICE 2012. Należy tu podkreślić, iż w przedłożonej analizie ekonomicznej (rozdział 4.4.2, tabela 63) przedstawiono powody, dla których niższa wartość omawianego parametru została uwzględniona w analizie wrażliwości: <b>„Została wybrana jako alternatywna w stosunku do wartości wykorzystanej w analizie podstawowej ze względu na zastosowaną metodę jej wyznaczenia (standard gamble), mniejszą liczebność próby, w której została wyznaczona oraz nieco mniej zgodną charakterystykę wyjściową pacjentów w stosunku do próby włączanej do badania klinicznego Imanaka 2013 (średni wiek pacjentów).”</b></li> </ul> <p><b>A zatem wątpliwość co do poprawności określenia i uzasadnienia wyboru omawianej wartości jest bezpodstawna.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość obniżenia użyteczności z powodu zapać (0,2) została wyznaczona w oparciu o wyniki badania <i>Penning-van-Beest 2010</i> dla subpopulacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym. AOTM przytacza dodatkowo wartość 0,072 zastosowaną w analizie ekonomicznej przygotowanej dla NICE. Na podkreślenie zasługuje jednak fakt, iż powyższa wartość została wyznaczona w oparciu o przegląd systematyczny badań jakości życia dzieci i dorosłych z zaparciami w populacji ogólnej. <b>Przytoczona przez oceniającego wartość nie mogła być zastosowana w przedłożonej analizie ekonomicznej, gdyż nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia (przedstawionych w rozdziale 4.2.3.4 analizy</b></li> </ul>

ekonomicznej wnioskodawcy) dotyczących populacji dla której ją wyznaczono (populacja dorosłych pacjentów stosujących opioidy). Ma to bardzo duże znaczenie, gdyż zaparcia obserwowane w populacji ogólnej mają zupełnie inny charakter niż zaparcia spowodowane stosowaniem opioidów. **A zatem wykorzystanie przez Agencję w obliczeniach własnych (strony 88 oraz 94 AWA) alternatywnej wartości obniżenia użyteczności z powodu zaparc zacierpniętej z publikacji NICE 2012 jest niezgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia przedłożonej analizy wnioskodawcy.**

- Wartość obniżenia użyteczności z powodu nudności i/lub wymiotów zacierpnięto z analizy ekonomicznej Greiner 2006 i wyznaczono ją w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym co może być potencjalnym ograniczeniem analizy dotyczącej bólu nowotworowego, jednak jak zaznaczono na stronie 89 AWA „są to najlepsze dostępne dane”.
- Użyteczność stanu przerwania leczenia wyznaczono w oparciu o dane z analiz ekonomicznych Ikenberg 2012 i Obradovic 2012 dotyczących populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym co może być potencjalnym ograniczeniem analizy dotyczącej bólu nowotworowego, jednak jak zaznaczono na stronie 89 AWA „są to najlepsze dostępne dane”.
- **Biorąc pod uwagę powyższe, wątpliwości Agencji odnośnie poprawnego określenia i uzasadnienia wyboru użyteczności stanów zdrowia nie mają uzasadnienia.**

AOTM przedstawił wątpliwość odnośnie obecności innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej.

W ramach komentarza do ww. wątpliwości AOTM wskazuje, iż zidentyfikowano błędy obliczeniowe opisane w rozdziale 4.2.3 AWA.

Zdaniem AOTM zidentyfikowano błąd w kalkulacji średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, gdyż zastosowane odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych nie sumują się do jedności. Należy jednak wziąć pod uwagę przedstawione w badaniu Imanaka 2013 wyniki wskazujące, iż liczba pacjentów z zaparciami i nudnościami uwzględniona w kalkulacjach omawianej wartości obniżenia użyteczności **przewyższa liczbę pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem**. Omawiane dane z badania Imanaka 2013 zestawiono poniżej:

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądany	
	TAP ER	OXY CR
Zaparcia	51	64
Nudności	48	61
<b>Zaparcia i nudności</b>	<b>99</b>	<b>125</b>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	<b>93</b>	<b>116</b>

Rozdz. 4.2.2, s. 87, Tabela 35, szesnasty wiersz tabeli; Rozdział 4.2.3, s 87-88.

Oznacza to, iż u części pacjentów współistniały zaparcia i nudności. **A zatem w kalkulacjach średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem nie popełniono błędu obliczeniowego.** Przedstawione w analizie wnioskodawcy obliczenia średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem uwzględniają możliwość współistnienia zaparc oraz nudności/wymiotów u części pacjentów i odzwierciedla wiernie wyniki randomizowanego badania klinicznego Imanaka 2013 stanowiącego podstawę omawianej analizy.

Przeanalizowanie zaprezentowanych w AWA (s. 87, 93, 109 oraz 140) obliczeń własnych Agencji (wyniki w postaci ICUR) **pozwała na wnioskowanie o błędnej korekcie Agencji w zakresie omawianego parametru nie uwzględniającej faktu równoczesnego wystąpienia dwóch zdarzeń niepożądanych**, na co wyraźnie wskazują wyniki badania Imanaka 2013.

**A zatem kalkulacje AOTM przedstawione na stronach 87, 93, 109 oraz 140 AWA są obarczone błędem a wnioski podważające wiarygodność analizy ekonomicznej dotyczącej bólu nowotworowego przedstawionej przez Wnioskodawcę nie mają podstaw merytorycznych.**

W rozdziale 4.2.3 w części dotyczącej zidentyfikowanych błędów oceniający analityk AOTM wskazuje również na zmianę wysokości progu opłacalności, która miała miejsce 5 listopada 2014 (a więc długo po złożeniu analiz przez wnioskodawcę). Należy zaznaczyć, iż **umieszczanie tej informacji w kategorii „Zidentyfikowane błędy” jest mylące, gdyż wnioskodawca nie miał możliwości odniesienia się do zmienionej wartości progu opłacalności kosztowej.**

AOTM wskazał na niespójny opis sposobu wyznaczenia podstawy limitu w grupie utworzonej przez produkt leczniczy Palexia retard na stronach 53 i 54 analizy ekonomicznej.

Rozdz. 4.2.3, s 89

AOTM popełnił błąd w zakresie analizy informacji zawartych na przytoczonych stronach przedłożonej AE. W przytoczonym przez niego opisie (s. 89 AWA) zacierpniętym z przedłożonej analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazuje wyraźnie, iż wybór podstawy limitu w nowej grupie limitowej utworzonej w przypadku refundacji Palexia retard dotyczył „opakowania, które wg prognoz będzie najczęściej stosowane spośród opakowań o najniższej cenie hurtowej/DDD”. Biorąc pod uwagę fakt, iż najniższa cena hurtowa/DDD dotyczyła opakowań Palexia retard 100mg 60 tabl. i Palexia retard 200mg 60 tabl. porównano ich prognozowane zużycie, które wykazało, iż częściej stosowanym opakowaniem będzie Palexia retard 100mg 60 tabl. A zatem wskazane przez analityka AOTM opakowanie Palexia retard 150mg 60 tabl. zgodnie z przytoczonym opisem nie było rozważane jako podstawa limitu z uwagi na wyższą cenę hurtową/DDD.

	<p>Podsumowując, po raz kolejny niesłusznie podważa się wiarygodność analizy ekonomicznej wnioskodawcy.</p>											
<p>Rozdz. 4.2.7 s. 93-94; Rozdz. 4.4.1 s. 109; Rozdz. 12 s. 140</p>	<p><b>Obliczenia własne Agencji</b> dotyczące zidentyfikowanego przez nią w analizie wnioskodawcy błędu w kalkulacji średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem zarówno w postaci <b>współczynników ICUR (s. 93, 109, 140 AWA) jak i cen progowych (s. 94 AWA) są błędne.</b> W rzeczywistości AOTM niesłusznie poddał w wątpliwość przedłożone przez wnioskodawcę kalkulacje, które są prawidłowe i odzwierciedlają wiernie wyniki uwzględnionego w analizie badania RCT Imanaka 2013. Szczegółowy komentarz w tej kwestii przedstawiono powyżej (uwagi do Rozdz. 4.2.2, s. 87, Tabela 35, szesnasty wiersz tabeli; Rozdział 4.2.3, s 87-88).</p> <p><b>A zatem skalkulowane przez wnioskodawcę wartości współczynników ICUR przedstawione w tabeli 38 s. 91 AWA oraz na stronach 108 i 140 AWA są prawidłowe.</b></p> <p>Ponadto na stronie 94 AWA Agencja zaprezentowała obliczenia własne uwzględniające alternatywną zdaniem oceniającego analityka wartość obniżenia użyteczności z powodu zaporć zaczerpniętą z analizy NICE 2012. Jak już wcześniej podkreślono (patrz uwagi do Rozdz. 4.2.2, s. 87, Tabela 35, piętnasty wiersz tabeli; Rozdział 4.2.3, s 88-89) uwzględniona przez analityka AOTM wartość nie została rozważona w przedłożonej analizie ekonomicznej, gdyż nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia tj. nie została wyznaczona w populacji dorosłych pacjentów stosujących opioidy (wyznaczono ją w populacji ogólnej dzieci i dorosłych z zaporciami). Dotyczy zatem obniżenia jakości życia z powodu zaporć o innej etiologii niż rozważana w analizie wnioskodawcy. Ponadto analityk AOTM w celu wyznaczenia średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem zastosował błędnie zmodyfikowany sposób jej kalkulacji.</p> <p><b>A zatem przedstawione na stronie 94 AWA obliczenia własne Agencji w postaci współczynników ICUR przy uwzględnieniu alternatywnej wartości obniżenia użyteczności z powodu zaporć są obarczone błędem obliczeniowym a podstawy merytoryczne uwzględnienia takiego parametru nie są zgodne z analizą wnioskodawcy.</b></p>											
<p>Rozdz. 4.2.7 s. 94-96</p>	<p>W ramach obliczeń własnych Agencja na stronach 94-96 AWA przedstawiła <b>zestawienie</b> kosztów stosowania tapentadolu ER (z/bez RSS), oksykodonu z naloksonem bez RSS, oksykodonu, buprenorfiny (system transdermalny, tabletki podjęzykowe), fentanylu (system transdermalny), metadonu (syrop), morfiny (tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu, roztwór do wstrzykiwań). Jak już podkreślono wcześniej (komentarz do Rozdz. 4.2.2, s. 86, Tabela 35, szósty wiersz tabeli, Rozdz. 4.2.3 s. 90) takie postępowanie <b>nie ma uzasadnienia merytorycznego</b> (wyższość tapentadolu ER nad ww. technologiami uniemożliwia zastosowanie techniki minimalizacji kosztów) oraz <b>prawnego</b> (brak informacji o konieczności wykonywania takich zestawień w Ustawie o refundacji (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) oraz Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388), ani też w Wytycznych AOTM).</p> <p>Niezasadnym wydaje się podjęcie takiego postępowania szczególnie w odniesieniu do porównania technologii wnioskowanej z oksykodonom, dla którego wykazano kosztową efektywność tapentadolu ER w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przy zastosowaniu techniki użyteczności kosztów. Na stronie 96 AWA Agencja wskazuje iż „nie przedstawiono zestawienia oszacowań wyników zdrowotnych dla wszystkich opcjonalnych technologii medycznych, ze względu na brak odnalezienia odpowiednich badań klinicznych w przeglądzie systematycznym analizy”.</p> <p><b>W świetle zasad EBM oraz ogólnie przyjętej metodologii HTA niedopuszczalnym jest sprowadzanie analizy ekonomicznej jedynie do porównania kosztów nabycia porównywanych interwencji <u>bez odniesienia się do ich efektywności klinicznej</u>, zgodnie z którą tapentadol ER cechuje lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi silnymi opioidami. A zatem wszelkie wnioskowanie oparte wyłącznie o zestawienie kosztów nabycia ww. technologii medycznych (s. 95, 109, 140 AWA) nie ma podstaw merytorycznych i nie powinno rzutować na wnioski płynące z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.</b></p>											
<p>Rozdz. 4.3.1 Tabela 43 s.100</p>	<p>Dotyczy dawkowania oksykodonu CR: AOTM błędnie przytoczył numery cykli modelu, w stosunku do których zestawiał dawkowanie technologii opcjonalnej. Prawidłowe dane zaczerpnięte z analizy wnioskodawcy (Tabela 27) zestawiono poniżej:</p> <table border="1" data-bbox="336 1518 1469 1664"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> <th>Źródło</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dawkowanie oksykodonu CR [mg]</td> <td>Tydzień 1 (cykl 1)</td> <td>31,43</td> <td rowspan="3">Wild 2010</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 2-4 (cykl 1)</td> <td>52,71</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 5-52 (cykl 2-13)</td> <td>74,00</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wartość	Źródło	Dawkowanie oksykodonu CR [mg]	Tydzień 1 (cykl 1)	31,43	Wild 2010	Tydzień 2-4 (cykl 1)	52,71	Tydzień 5-52 (cykl 2-13)	74,00
Parametr	Wartość	Źródło										
Dawkowanie oksykodonu CR [mg]	Tydzień 1 (cykl 1)	31,43	Wild 2010									
	Tydzień 2-4 (cykl 1)	52,71										
	Tydzień 5-52 (cykl 2-13)	74,00										
<p>Rozdz. 4.3.2 s.100 Tabela 44 szósty wiersz tabeli; Rozdz. 4.3.3 s. 102-103</p>	<p>AOTM wskazał na brak zestawienia w ramach analizy ekonomicznej kosztów dla pozostałych technologii opcjonalnych.</p> <p>Uwagi do powyższego zarzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgodnie z wnioskami płynącymi z opublikowanych przeglądów systematycznych (tj. np. <i>Taylor 2013</i> i <i>Riemsma 2011</i>) <b>TAP<sub>ER</sub> jest lekiem o co najmniej porównywalnej analgezji oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa względem innych silnych opioidów.</b> A zatem wyższość tapentadolu ER nad innymi silnymi opioidami w zakresie bezpieczeństwa wyklucza użycie techniki minimalizacji kosztów względem porównań wnioskowanej technologii z przytaczanymi przez Agencję technologiami opcjonalnymi (morfina, buprenorfina, fentanyl).</li> <li>Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż <b>Konsultant Wojewódzki</b> medycyny paliatywnej - dr n. med. Jadwiga Pyszkowska, kluczowy ekspert ankietowany przez AOTM bez względu na pochodzeniu bólu (ból</li> </ul>											



	<p>nowotworowy oraz ból nienowotworowy) wskazuje, jako: 1) technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu: <b>morfinę</b> o kontrolowanym uwalnianiu, <b>oksykodon</b> o kontrolowanym uwalnianiu, Targin o kontrolowanym uwalnianiu; 2) technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię: <b>oksykodon, Targin</b>; 3) technologie medyczne zalecane do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce: <b>morfinę</b> p.o., <b>oksykodon</b> tabl. A zatem podstawy do uwzględnienia morfiny w roztworze do wstrzykiwań, buprenorfiny, czy fentanylu jako technologii opcjonalnych w ramach analizy ekonomicznej są wątpliwe.</p> <p>A zatem biorąc pod uwagę przedstawione wyżej argumenty należy podkreślić, iż <b>zestawienie</b> w ramach analizy ekonomicznej kosztów nabycia wnioskowanej technologii oraz kosztów nabycia technologii opcjonalnych wskazanych przez AOTM (tj. buprenorfiną, fentanyl, morfinę) <b>nie ma podstaw merytorycznych</b> (wyższość tapentadolu ER nad ww. technologiami uniemożliwia zastosowanie techniki minimalizacji kosztów) <b>oraz prawnych</b> (brak informacji o konieczności wykonywania takich zestawień w Ustawie o refundacji (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) oraz Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388), ani też w Wytycznych AOTM).</p>
<b>Rozdz. 4.3.2 s.100 Tabela 44 siódmy wiersz tabeli</b>	AOTM przedstawił wątpliwość odnośnie przyjęcia właściwej techniki analitycznej. Natomiast w ramach komentarza do ww. wątpliwości analityk zaznaczył „ <b>Brak uwag do analizy kosztów- użyteczności</b> ”. A zatem znak zapytania w kolumnie „ <b>Wynik oceny</b> ” mogą być dla odbiorców AWA mylące.
<b>Rozdz. 4.3.2, s. 100 Tabela 44, dziesiąty wiersz tabeli, Rozdz. 4.3.3 s. 101-102</b>	<p>AOTM przedstawił wątpliwość odnośnie wykazania w analizie klinicznej zakładanego dodatkowego efektu zdrowotnego technologii wnioskowanej.</p> <p>W ramach komentarza do ww. wątpliwości Agencja wskazuje rozdział 4.3.3 AWA. Jednak w przytoczonym rozdziale (s.102) można znaleźć następującą informację: „<b>Agencja uznała wyjaśnienia przedstawione przez wnioskodawcę tj. uwzględnienie w analizie ekonomicznej dla bólu nienowotworowego efektów zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii</b>”. A zatem przytoczona wątpliwość nie ma uzasadnienia i wprowadza w błąd odbiorców AWA.</p>
<p><b>Wątpliwość odnośnie obecności innych błędów w podejściu analitycznych wnioskodawcy</b></p> <p><b>Rozdz. 4.3.2, s. 101 Tabela 44, szesnasty wiersz tabeli; Rozdział 4.3.3, s 101.</b></p>	<p>AOTM przedstawił wątpliwość odnośnie obecności innych błędów w podejściu analitycznych wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej.</p> <p>W ramach komentarza do ww. wątpliwości analityk wskazuje, iż „w modelu zidentyfikowano nieliczne błędy – uwagi opisane w rozdziale 4.3.3” AWA. W rozdziale 4.3.3 zawarte jest z kolei następujące stwierdzenie analityka AOTM: „W wyniku przeprowadzonej oceny modelu nie zidentyfikowano błędów obliczeniowych”. A zatem na tej samej stronie AWA pojawiają się dwa sprzeczne komentarze analityka AOTM.</p> <p>W rzeczywistości „Agencja zidentyfikowała natomiast nieliczne błędy w opisie analizy wnioskodawcy”. Przytoczono str. 60 AE, na której w tabeli zestawiającej dawkowanie oksykodonu CR pojawiły się nieprawidłowe oznaczenia tygodni i cykli modelu, których wspomniane dawkowanie dotyczyło. Należy jednak podkreślić, iż nie rzutuje to w żaden sposób na prawidłowo skalkulowane koszty leczenia z udziałem OXY CR, które wraz z prawidłowo przypisanymi tygodniami i cyklami zestawiono już na stronie 61 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Omawiane koszty w sposób prawidłowy zestawiono również w tabeli 58 na stronie 90 AE wnioskodawcy. Należy dodać, iż w przedłożonym modelu ekonomicznym omawiane dawki oksykodonu CR również zostały prawidłowo przedstawione i użyte w kalkulacjach kosztów OXY CR.</p> <p><b>A zatem stwierdzenie Agencji, iż „wskazane błędy utrudniają analizę przedstawionych dokumentów oraz ograniczają ich wiarygodność” jest daleko posuniętą nadinterpretacją. Nieprawidłowe oznaczenie cykli w jednej z tabel przy prawidłowym ich przytoczeniu w dwóch następnych oraz braku wpływu wspomnianego błędu na opisane i użyte w modelu kalkulacje nie może oznaczać dewaluacji całej analizy ekonomicznej.</b></p>
<b>Błąd pisarski, strona 132</b>	Jest „9%”; powinno być „90%”.

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>5</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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


#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<sup>5</sup> 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.)

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
	

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

