



## Rekomendacja nr 23/2015

z dnia 23 marca 2015 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Opsumit (macytentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Opsumit (macytentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, wskazuje, iż nie pozwalają one na jednoznaczną i wiarygodną ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku w populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”. Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe nie uwzględniają porównań z alternatywnymi technologiami medycznymi z tej samej klasy, które są refundowane w ramach programu lekowego.

Analiza minimalizacji kosztów wykonana przez Agencję dowodzi, że terapia skojarzona macytentanem jest droższą technologią medyczną niż leczenie skojarzone innymi antagonistami receptora endoteliny z sildenafilem.

Oszacowana różnica w kosztach terapii wskazuje również, że finansowanie terapii może wiązać się ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika w przypadku zastępowania terapii innymi antagonistami receptora endoteliny.

**Prezes rekomenduje** ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii, gdyż w odróżnieniu od innych dostępnych terapii wykazano różnicę w zakresie pierwszorzędných punktów końcowych wg EBM względem placebo w długoterminowej obserwacji, jednakże pod warunkiem zrównania kosztów terapii do kosztów leczenia innymi antagonistami receptora endoteliny oraz pod warunkiem zachowania nadzoru medycznego nad skutkami klinicznymi stosowania terapii ze względu na różnice między kryteriami włączenia do badania SERAPHIN a kryteriami włączenia do wnioskowanego programu.



## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Opsumit (macytentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., kod EAN 7640111931133, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP – ang. *pulmonary arterial hypertension*) nadal nie jest poznana. U chorych diagnozuje się TNP, gdy wykluczono inne przyczyny przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego, takie jak: NP w przebiegu chorób płuc, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP, NP o niejasnym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie. Przedwłośniczkowe NP cechuje: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej  $\geq 25$  mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej  $\leq 15$  mmHg, pojemność minutowa - prawidłowa albo zmniejszona.

Objawy u chorych we wczesnym okresie zmian nie są swoiste (duszność wysiłkowa, zmęczenie i osłabienie), a wraz z progresją choroby pojawiają się kolejne symptomy świadczące o pogłębieniu zaburzeń wymiany gazowej oraz ograniczaniu frakcji wyrzutowej. U osób z zaawansowanym TNP stwierdza się cechy niewydolności prawej komory oraz postępujące wyniszczenie.

## Rokowanie

Zgodnie z danymi w rejestrze Narodowego Instytutu Zdrowia prowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w latach 1981-1985 objęto obserwacją 194 chorych z TNP. Wśród nich średni czas przeżycia wynosił 2,8 roku, z odsetkiem przeżyć 1-, 2-, 3-letnich wynoszącym odpowiednio 68%, 48% oraz 34%.

## Epidemiologia

Z danych dla populacji polskiej aktualnych na dzień 1.11.2013 wynika, że liczba dorosłych z TNP wynosiła 571. Liczba nowych pacjentów w 2013 roku wyniosła 111, natomiast liczba zgonów ogółem – 49. W rocznym horyzoncie chorobowość oszacowano na 15,0/mln w populacji ogólnej, zapadalność – 2,8/mln/rok, śmiertelność – 8,5%/rok. Natomiast liczba dzieci z TNP wynosiła 113 pacjentów, zaś w rocznym horyzoncie chorobowość oszacowano na 13,8-15,8/mln w populacji ogólnej, zapadalność - 3,3/mln/rok.

## Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że u chorych na TNP zastosowanie mają:

1. antagoniści kanałów wapniowych - nifedypina, diltiazem, amlodypina – stosowane we wczesnym stadium zaawansowania choroby i u pacjentów reagujących na leczenie
2. antagoniści receptora endoteliny (ERA – ang. *endothelin receptor antagonist*) – bosentan (BOS), ambrisentan (AMB),
3. inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i – ang. *phosphodiesterase inhibitors*) – tadalafil, sildenafil (SIL),
4. prostanoidy – epoprostenol, iloprost (ILO), treprostynil.

Wymienione w punktach 2-4 substancje w początkowej fazie choroby są stosowane pojedynczo, jednakże gdy terapia nie przynosi efektu wprowadzane jest leczenie skojarzone. W ramach politerapii można połączyć leki z różnych grup.

Obecnie leczenie wymienione w punktach 2-4 TNP finansowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

5. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w ramach którego dostępne są: sildenafil, bosentan, tadalafil, iloprost, treprostinil, ambrisentan;
6. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w ramach którego dostępne są: sildenafil, epoprostenol.

Na dzień złożenia wniosku, jedyną refundowaną terapią skojarzoną było leczenie iloprestem oraz sildenafilem, które mogłyby stanowić komparator w postaci terapii skojarzonej dla wnioskowanej technologii (macytentan + sildenafil). Natomiast od 1.03.2015 został wprowadzony nowy program, w ramach którego dostępne jest leczenie sildenafilem łącznie z innymi substancjami czynnymi, w przypadku kiedy:

- 1) monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna lub
- 2) pacjent jest w IV klasie czynnościowej wg WHO w momencie rozpoznania choroby lub gdy nastąpiło pogorszenie do III lub IV klasy czynnościowej wg WHO pomimo dotychczasowego leczenia lub
- 3) pacjent osiągnął wiek 18 lat, jeżeli dotychczas był skutecznie leczony terapią skojarzoną w ramach programu lekowego w części dotyczącej leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci.

Ponadto, wnioskowanie o terapię złożoną nie powinno wykluczać możliwości porównania MAC + SIL względem monoterapii z uwagi na fakt, że jest to leczenie finansowane w ramach programu lekowego i spełnia kryteria komparatora (alternatywnej technologii medycznej).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Macytentan (MAC) jest doustnie stosowanym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory endoteliny (ET) typu A oraz typu B. Macytentan charakteryzuje się powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich blokowaniem. Zapobiega to zachodzącej z udziałem ET aktywacji układu wtórnych przekaźników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich.

Wnioskowane wskazanie jedynie częściowo pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym leku Opsumit. Populację docelową stanowią pacjenci z III klasą czynnościową wg Światowej Organizacji Zdrowia (FC-WHO – ang. *functional class – World Health Organization*). Natomiast zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, lek Opsumit można również stosować u osób z II klasą.

### **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),*

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach oceny klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność terapii MAC + SIL z jakimkolwiek komparatorem, który odpowiadałby rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, dlatego analizę oparto na badaniu porównującym efektywność stosowania wnioskowanej technologii w zestawieniu z placebo (PLC) + sildenafil.

SERAPHIN jest badaniem prospektywnym randomizowanym, którego wiarygodność oceniono na 5 punktów w skali Jadad. Czas obserwacji wynosił 129 tygodni. Na potrzeby wnioskowanego wskazania wnioskodawca na podstawie nieopublikowanego raportu z badania wyekstrahował wyniki dla dwóch podgrup

1. Populacja pacjentów, którzy byli leczeni na TNP przed przystąpieniem do badania. Do grupy badanej włączono [redacted] co stanowiło [redacted] pacjentów przyjmujących macytentan w dawce dobowej 10 mg. Natomiast do grupy przyjmującej placebo włączono [redacted] co stanowiło [redacted] pacjentów przyjmujących placebo w miejsce macytentanu. Z tego względu przy opisie wyników wskazano, że dodatkowo stosowano leki z grupy inhibitorów fosfodiesterazy 5 (PDE-5).
2. Populacja pacjentów z klasą III lub IV według FC-WHO. Do grupy badanej włączono [redacted] pacjentów co stanowiło [redacted] pacjentów przyjmujących macytentan w dawce dobowej 10 mg. Natomiast do grupy przyjmującej placebo włączono [redacted] pacjentów co stanowiło [redacted] pacjentów przyjmujących placebo w miejsce macytentanu.

#### Wyniki

Terapia skojarzona MAC + PDE-5i wykazała istotną statystycznie przewagę nad PLC + PDE-5i u pacjentów z klasą II-IV FC WHO:

- [redacted] ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu o [redacted] – hazard względny (HR – ang. *hazard ratio*) wyniósł [redacted]
- [redacted] ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu choroby [redacted]
- [redacted] szansę poprawy w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO [redacted] iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wyniósł [redacted]
- [redacted] dystans przebyty w czasie 6-minutowego marszu o [redacted] – średnia ważona różnic (WMD – ang. *weighted mean difference*) wyniosła [redacted]

Terapia MAC 10 mg (w tym terapia skojarzona z PDE-5i) wykazała istotną statystycznie przewagę nad PLC (w tym terapia skojarzona z PDE-5i) u pacjentów z klasą III i IV FC WHO:

- [redacted] ryzyko wystąpienia zgonu lub pogorszenia TNP o [redacted]
- [redacted] ryzyko wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu TNP [redacted]

Terapia MAC 10 mg (w tym terapia skojarzona z PDE-5i) nie wykazała istotnej statystycznie przewagi nad PLC (w tym terapia skojarzona z PDE-5i) u pacjentów z klasą III i IV FC WHO dla następujących punktów końcowych:

- poprawa w zakresie klasy FC-WHO;
- dystans przebyty w czasie 6-minutowego marszu.

Uzyskane wyniki mogą nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości klinicznej we wnioskowanej populacji z uwagi na to, że:

- główne założenie badania, którym była ocena efektywności macytentanu, a nie terapii skojarzonej;
- kryteria włączenia do badania, które nie pokrywają się z wymienionymi w proponowanym programie lekowym. Do badania włączano również:
  - chorych w wieku pomiędzy 12, a 18 rokiem życia (2,7% całej populacji w badaniu), a program zakłada leczenie od 18 r. ż.;
  - chorych z TNP o etiologii innej niż wskazana w opisie programu (odsetek);
  - chorych będących w II klasie FC-WHO (52,4% całej populacji w badaniu).
- charakterystykę wyjściową populacji włączonej do publikacji Pulido 2013 dotyczącej badania SERAPHIN, w której wyniki osiągnięto dla całego ramienia przyjmującego terapię skojarzoną MAC (10 mg) łącznie z pacjentami otrzymującymi monoterapię MAC (nie można wykluczyć, że część z tych pacjentów wcześniej nie otrzymywała żadnego leczenia; podane wyniki pochodzą z nieopublikowanych materiałów wnioskodawcy, częściowo zaczerpniętych, bez możliwości ich obiektywnej weryfikacji.)
- prezentację wyników dla dwóch populacji: pacjenci w II-IV klasie FC-WHO stosujący wyłącznie terapię skojarzoną MAC +PDE-5i vs PLC + PDE-5i oraz chorzy z III-IV klasą FC-WHO leczeni monoterapią lub terapią skojarzoną MAC± PDE-5i vs PLC± PDE-5i; które nie są zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

#### Bezpieczeństwo

Terapia MAC 10 mg (w tym terapia skojarzona z PDE-5i) wykazała istotną statystycznie przewagę nad PLC (w tym terapia skojarzona z PDE-5i) w odniesieniu do:

- niższej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem o 32% – OR=0,68 (0,47; 0,96);
- [redacted] częstości pogorszenia TNP o [redacted];
- [redacted] częstości występowania niewydolności prawej komory o [redacted];
- [redacted] częstości występowania spadku poziomu hemoglobiny poniżej 8g/dl – [redacted].

Terapia MAC 10 mg (w tym terapia skojarzona z PDE-5i) nie wykazała istotnej statystycznie przewagi nad PLC (w tym terapia skojarzona z PDE-5i) w odniesieniu do:

- Częstości występowania zgonów;
- Częstości przedwczesnego przerwania udziału w badaniu.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, należą: obrzęk, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli oraz ból głowy.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Opsumit do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, grypa, infekcje dróg moczowych, anemia, ból głowy, niedociśnienie.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy oszacowano opłacalność terapii przy wykorzystaniu techniki minimalizacji kosztów w 20-letnim horyzoncie czasowym, zestawiając koszty leczenia MAC + SIL w porównaniu do ILO + SIL, zgodnie z którą stosowanie MAC + SIL w porównaniu do ILO + SIL z perspektywy NFZ jest tańsze o [redacted] ([redacted] z uwzględnieniem RSS).

Wyniki przedłożonej analizy mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na założenie dotyczące:

- horyzontu czasowego przyjętego w analizie, który wynosił 20 lat, a który w niewielkim odsetku pokrywa się z rzeczywistą przeżywalnością pacjentów ze zdiagnozowanym TNP, zwłaszcza u tych zaklasyfikowanych do III i IV klasy czynnościowej, stanowiących populację docelową (wyniki badania SERAPHIN wskazują na ok. 50% przeżywalność pacjentów w III-IV klasie czynnościowej);
- komparatora, względem którego porównano koszty terapii. Od 1.03.2015 r. obowiązuje nowy program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, który w części obejmuje wnioskowaną populację.

W związku z tym, aktualnie refundowanymi komparatorami dla terapii MAC + SIL są terapie: BOS + SIL oraz AMB + SIL, które są lekami w tej samej klasie ATC. Przy założeniu:

- o rocznego horyzontu czasowego;
- o kosztu BOS oraz AMB oszacowanego w oparciu o ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami dotyczącego wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - listopad 2014); z uwagi na zmiany cen w ciągu roku przedstawione koszty mogą być przeszacowane
- o średniej dawki dziennej BOS oraz AMB zgodnej z danymi przekazanymi przez NFZ ;
- o braku innych niż koszt leków kosztów różniących porównywanych terapii;

koszt terapii MAC + SIL:

- o jest wyższy od terapii BOS + SIL o [ ] ( [ ] z uwzględnieniem RSS);
- o jest wyższy od terapii AMB + SIL o [ ] ( [ ] z uwzględnieniem RSS).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Urzędowa cena zbytu dla leku Opsumit oszacowana zgodnie z art. 13 ust 3, z uwzględnieniem średniej dawki dobowej zgodnej z danymi NFZ wynosi:

- [ ] - na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii macytentanu we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Według oszacowań wnioskodawcy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Opsumit stosowanego w ramach programu lekowego wystąpią oszczędności ze strony płatnika publicznego w wysokości [redacted] w 1 roku oraz [redacted] w 2 roku.

Założenia, na podstawie których wnioskodawca otrzymał wyżej wymienione wartości mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika ze względu na:

- Dostępne od 1.03.2015 leczenie skojarzone w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”, dzięki któremu możliwe jest leczenie sildenafilem wraz z innymi lekami dostępnymi w leczeniu TNP. Zgodnie z tym programem dostępna jest II linia leczenia oparta na sildenafilu stosowanym w połączeniu z bosentanem, bądź sildenafilu stosowanym w połączeniu z ambrisentanem. W związku z tym założenia wnioskodawcy dotyczące przejmowania rynku nie są spójne z warunkami dopuszczalnymi przez program lekowy. Aktualnie terapia skojarzona z macytentanem będzie konkurować na rynku z bosentanem oraz ambrisentanem, które jak przedstawiają wyniki analizy minimalizacji kosztów są technologiami tańszymi. Tak więc objęcie refundacją Opsumitu może generować dodatkowe wydatki ze strony płatnika publicznego. Ponadto monoterapia AMB i monoterapia BOS również może stanowić terapię alternatywną.
- W analizie przyjęto założenie, że MAC będzie przejmował udziały rynku treprostinilu co nie jest zgodne z opiniami ekspertów klinicznych. Ze względu na odmienny mechanizm działania oraz sposób podania (podskórne lub dożylny), treprostinil jest stosowany u najcięższych chorych. Ponadto treprostinil nie jest terapią alternatywną dla macytentanu. Zgodnie z wyliczeniami Agencji przy założeniu, że macytentan nie przejmuje rynku od treprostinilu oraz całkowita populacja pacjentów jest zgodna z danymi otrzymanymi od NFZ (779 pacjentów), pozytywna decyzja refundacyjna wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika publicznego: [redacted] ( [redacted] ) w 1 roku oraz [redacted] ( [redacted] ) w 2 roku.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zabezpiecza jedynie koszty pojedynczej terapii bez kontroli całkowitych wydatków na refundację leku.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”:

- kryteria wyłączenia nie uwzględniają braku odpowiedzi na leczenie;
- możliwe jest włączenie do programu pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie bosentanem co nie jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, które zakładają, że w przypadku niepowodzenia monoterapii, należy zastosować terapię skojarzoną z lekiem z innej grupy. Natomiast w przypadku zastąpienia bosentanu terapią MAC + SIL nastąpi zamiana na inny lek z tej samej grupy (ERA) oraz leku z innej grupy (PDE-5i);



- zapisy uzgodnionego programu lekowego umożliwiają powtórne włączenie pacjentów po niepowodzeniu terapii macytentanem do terapii II rzutu w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, przez co zaplanowanie całkowitych wydatków na leczenie TNP jest obciążone niepewnością.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Według wyliczeń wnioskodawcy w analizie wpływu na budżet objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego w związku z tym nie przedstawiono analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 2 rekomendacje klinicznych dotyczące wnioskowanej technologii: American College of Chest Physicians (ACCP) z 2014 roku, American College of Cardiology Foundation (ACCF) z 2013 r. Obie odnoszą się do niej pozytywnie.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania macytentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) z 2014 roku, Scottish Medical Consortium (SMC) z 2014 roku, Haute Autorité de Santé (HAS) z 2014 roku, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) z 2015 roku, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) z 2014 roku. Jedynie rekomendacja PBAC była całkowicie pozytywna. Rekomendacje SMC, HAS i CADTH były pozytywne ale z ograniczeniami w zakresie kontroli terapii macytentanem przez lekarzy specjalistów i zrównanie kosztów z bosentanem. Natomiast AWMSG wydała negatywną rekomendację ze względu na niekompletną dokumentację wniosku refundacyjnego złożonego przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Opsumit finansowany jest ze środków publicznych w 12 krajach (Austria, Belgia, Dania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy) spośród 30 krajów UE i EFTA, ze 100% odpłatnością płatnika publicznego.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-597(3)/KB/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Opsumit (macytentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., kod EAN 7640111931133, w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 32/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Opsumit (macytentan), EAN 7640111931133, w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”

## Piśmiennictwo

1. E. Więsik-Szewczyk, M. Olesińska. Tętnicze nadciśnienie płucne w praktyce reumatologa: podstępny początek – poważne konsekwencje. Znaczenie wczesnego rozpoznania. Reumatologia 2010; 48, 5: 293–300.
2. Komunikat DGL – <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533> – (data dostępu 24.03.2015)
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Opsumit (macytentan), EAN 7640111931133, w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”
4. Raport nr AOTMiT-OT-4351-2/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Opsumit (macytentan) 10 mg w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”. Analiza weryfikacyjna