

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr
28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.23.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ozurdex (deksametazon) w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)”.

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

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

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

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

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

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

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu
.....

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

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

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

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie ~~mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaje we wspólnym pożyciu~~⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

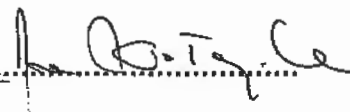
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Pełnomocnik firmy Allergan sp. z o.o., Kierownik ds. Refundacji i Rozwoju Rynku

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

22.07.2016



⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 4.1.3.2 Str.26 (Tabela 10) oraz Str. 26-27</p>	<p><i>Dotyczy: Tabela 10. Porównanie kryteriów włączenia do badań z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego; wiersz 5: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w oku z DME od 0,1 do 0,5 określona wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ETDRS) oraz wiersz 6 grubość centralnej części siatkówki $\geq 275 \mu\text{m}$ wraz z komentarzem Agencji „W żadnym z włączonych do przeglądu badań najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w oku z DME nie była zgodna z kryterium kwalifikacji do programu lekowego i tylko część zakresów się pokrywała. Do wszystkich badań kwalifikowani byli pacjenci z upośledzeniem ostrości wzroku od umiarkowanej do ostrości wzroku prawie prawidłowej, co ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej odnoszącej się do pacjentów z ciężkim upośledzeniem wzroku, którzy kwalifikują się do wnioskowanego programu lekowego.</i></p> <p>W Tabeli 10 analitycy AOTMIT zestawili kryteria włączenia do badań z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego i podsumowali ich zgodność stawiając +, +/- lub – dla danego kryterium w poszczególnych badaniach. Analitycy AOTMIT nieprawidłowo podsumowali brak zgodności co do kryterium najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w oku z DME, popemniając błąd podczas przeliczenia BCVA na odpowiednie ekwiwalenty wg tablicy Snellena we wszystkich włączonych do analizy badaniach (na podstawie publikacji <i>Gregori 2010 [Error! Reference source not found.]</i>). Analitycy AOTMIT przedstawili w nawiasach wartości logMAR, a nie ostrość wzroku określoną wg tablicy Snellena, jak miało to miejsce w kryteriach włączenia do programu lekowego. W badaniach MEAD BCVA wynosiło od 20/50 do 20/200, co oznacza ostrość wzroku od 0,4 do 0,1 wg tablic Snellena, natomiast wartości logMAR = \log_{10} (1/ostrość wzroku wg Snellena) wynoszą rzeczywiście 0,4 oraz 1, odpowiednio. W badaniu NCT00035906 obliczony ekwiwalent wg tablicy Snellena dla ostrości wzroku BCVA od 20/40 do 20/200 powinien wynosić od 0,5 do 0,1 (a nie jak to wskazano od 0,3 do 1,0, gdyż podane wartości to inny parametr: logMAR) [2]. Zatem podsumowanie pod tabelą braku zgodności kryterium ostrości wzroku we wszystkich włączonych badaniach z kryterium kwalifikacji do programu lekowego jest błędne i nie powinno mieć miejsca, a w tabeli zamiast oceny „-” powinien znaleźć się „+” (lub co najmniej „+/-” w odniesieniu do badań MEAD z uwagi na nieznaczną różnicę).</p> <p>Podsumowując, zarówno do badań MEAD, jak i do badania NCT00035906 włączano pacjentów z upośledzeniem ostrości wzroku od ciężkiego (0,1) do łagodnego (0,4 lub 0,5) co jest zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego (od 0,1 do 0,5).</p> <p>Wnioskodawca nie zgadza się także ze stwierdzoną przez analityków AOTMIT niezgodnością dotyczącą kryterium grubości centralnej części siatkówki, ponieważ w badaniach MEAD określono, iż włączeni pacjenci powinni mieć wartość tego parametru wynoszącą co najmniej 300 mikrometrów, zatem stanowią oni populację pacjentów, którzy mogliby być włączeni do programu lekowego (zawierają się w określonej programem populacji z grubością centralnej części siatkówki co najmniej 275 mikrometrów). Przy wyborze kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego kierowano się nieznacznie szerszej ujętymi kryteriami w badaniach (np. PLACID, do którego włączano pacjentów z grubością centralnej części siatkówki wynoszącą co najmniej 275 mikrometrów). W opinii wnioskodawcy w tabeli 10 przy podsumowaniu zgodności co do tego parametru powinien znaleźć się „+/-”, a nie „-”.</p> <p>Podobnie w odniesieniu do badania NCT00035906, w którym pomimo iż nie określono kryterium co do wskazanego parametru, na podstawie danych odnośnie charakterystyki wyjściowej pacjentów, średnia wyjściowa grubość centralnej części siatkówki wynosiła 428,3 mikrometrów oraz 417,5 mikrometrów w grupach DEX i OBS odpowiednio. Reasumując, włączeni do tego eksperymentu pacjenci spełniliby kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego, zatem w ocenie kryterium bardziej odpowiednią byłaby ocena „+/-” niż „-”.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 Str. 26 oraz Rozdział 4.3 Str. 40</p>	<p><i>Dotyczy: komentarz Agencji „Nie odnaleziono badań klinicznych, dla populacji zgodnej z populacją pacjentów kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego (populacja analizowana w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla leku Ozurdex jest szersza, przy czym obejmuje populację ujętą we wniosku refundacyjnym). Do badań MEAD (porównanie deksametazonu z leczeniem pozorowanym lub obserwacją) włączano pacjentów zarówno wcześniej leczonych (farmakoterapią, fotokoagulacją laserową), jak i pacjentów, dla których zastosowanie deksametazonu podawanego dożylnie stanowiło pierwszą linię leczenia. W badaniach MEAD przedstawianie wyników dla pacjentów wcześniej leczonych było możliwe tylko dla niektórych punktów końcowych. Pacjenci, którzy niedostatecznie reagują na leczenie inne niż kortykosteroidami mogą charakteryzować się większą opornością na leczenie w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych, dlatego wyniki skuteczności klinicznej dla terapii deksametazonem przedstawiane dla całej grupy pacjentów z DME (zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych) mogą okazać się zawyżone w stosunku do grupy pacjentów stanowiących grupę docelową programu lekowego.</i></p> <p>Pomimo, iż analitycy AOTMIT podsumowują, że z uwagi na włączone do badań MEAD populacje pacjentów zarówno leczonych wcześniej, jak i nieleczonych, wyniki skuteczności klinicznej dla deksametazonu mogą okazać się zawyżone w stosunku do pacjentów stanowiących grupę docelową programu lekowego „... wcześniej nieleczonych, dlatego wyniki skuteczności klinicznej dla terapii deksametazonem przedstawiane dla całej grupy pacjentów z DME (zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych) mogą okazać się zawyżone w stosunku do grupy pacjentów stanowiących grupę docelową programu lekowego ...”, warto zauważyć, iż określona we wnioskowanym programie lekowym część populacji z przeciwwskazaniami do leczenia innego niż kortykosteroidowego obejmuje również po części pacjentów nieleczonych wcześniej.</p> <p>W świetle powyższego, wyniki analizy skuteczności klinicznej deksametazonu na podstawie badań MEAD niekoniecznie mogą być zawyżone w stosunku do docelowej grupy pacjentów ujętej w programie lekowym.</p>

<p>Rozdział 4.1.4 Str. 28</p>	<p><i>Dotyczy: komentarz Agencji „Dla punktów końcowych: poprawa BCVA ≥ 10 i ≥ 15 liter, średnia zmiana BCVA, przerwanie badania ogółem, nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego deksametazonu z triamcynolonem, z powodu rozbieżności w definicjach punktów końcowych, odmiennych okresów raportowania danych bądź z powodu braku możliwości przeprowadzenia odpowiednich obliczeń statystycznych.”</i></p> <p>Jak wskazano w ocenie heterogeniczności badań włączonych do analizy pośredniej DEX vs TRI, „większość włączonych do porównania pośredniego badań jest stosunkowo zbieżna w zakresie populacji oraz metodyki i pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie wspólnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa”. Możliwe do przeprowadzenia (i wykonane w analizie) było porównanie pośrednie DEX vs TRI dla następujących punktów końcowych: poprawa BCVA ≥ 10 liter (dla okresów obserwacji: 36 miesięcy i 12 miesięcy) oraz przerwania badania ogółem dla 36-miesięcznego okresu obserwacji.</p> <p>Zatem uwaga analityków AOTMiT odnośnie niemożliwości przeprowadzenia porównania pośredniego DEX vs TRI dla punktów końcowych BCVA ≥ 10 liter oraz przerwanie badania ogółem, jest nieprawdziwa.</p>
<p>Rozdział 4.1.4 Str. 28</p>	<p><i>Dotyczy: komentarz Agencji: „Uwagi analityków Agencji: W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono źródła informacji, na podstawie którego stwierdzano istotność kliniczną poprawy ocenianych punktów końcowych.”</i></p> <p>Choć w AKL nie przedstawiono źródła informacji odnośnie stwierdzanej istotności klinicznej poprawy w ocenianych punktach końcowych, ustalenia te miały miejsce podczas konsultacji na spotkaniu z ekspertami klinicznymi (Adboard). Zgodnie z tymi ustaleniami oraz z AE dla punktów końcowych tj. poprawa BCVA o co najmniej 2 linie (≥ 10 liter) odpowiadała istotnej klinicznie zmianie ostrości wzroku [Error! Reference source not found.].</p>
<p>Rozdział 5.3.2 Str. 50 oraz Rozdział 6.3.1 Str. 58 (jak również pozostałe uwagi analityków AOTMiT odnoszące się do wyników analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet w wariantach z uwzględnionym Instrumentem dzielenia ryzyka,</p>	<p><i>Dotyczy: komentarz Agencji: „W oszacowaniach analizy ekonomicznej błędnie zaimplementowano instrument podziału ryzyka (RSS). W modelu elektronicznym wnioskodawcy uwzględniono [REDACTED] – oszacowania z uwzględnieniem prawidłowej implementacji zapisów RSS przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.”</i></p> <p>Uprzejmie informuję, że we wniosku refundacyjnym został błędnie wskazany poziom kwoty zwrotu określonej w Instrumencie dzielenia ryzyka (RSS). Prawidłowa [REDACTED] uwzględniona w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet.</p> <p>Wniosek refundacyjny zostanie uaktualniony, tak aby wskazywał kwotę zgodną z uwzględnioną w złożonym raporcie HTA.</p> <p>Zgodnie z powyższym wyniki analizy koszty-użyteczność Wnioskodawcy w wariantach z RSS pozostają bez zmian. (tabela 36 Analizy weryfikacyjnej, Rozdział 5.2.1., str. 46).</p>
<p>Rozdział 5.3.2 Str. 50 oraz Rozdział 6.3.1 Str. 58</p>	<p><i>Dotyczy: komentarz Agencji: „W wariantach podstawionych analizy wnioskodawca założyło, że triamcynolon jest podawany w ramach hospitalizacji trzydniowej, przy czym w opinii analityków Agencji właściwsze jest przyjęcie, że lek ten jest podawany w ramach hospitalizacji jednodniowej, tak jak ma to miejsce w przypadku produktu leczniczego Ozurdex – oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego założenia dotyczącego długości hospitalizacji pacjentów stosujących triamcynolon przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.”</i></p> <p>Założenie, zgodnie z którym 100% pacjentów otrzymujących triamcynolon hospitalizowanych jest w ramach pobytu jednodniowego jest niezgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Analiza statystyk JGP Narodowego Funduszu Zdrowia (zarówno dla 2014, jak i 2015 roku) pokazuje bowiem, że mediana czasu pobytu pacjentów w szpitalu w ramach hospitalizacji rozliczanej grupą JGP B98, u których wykonano procedury ICD-9: iniekcja doszkliskowa (kod 14.76) oraz iniekcja doszkliskowa innego leku (14.769) wyniosła 2 dni (co oznacza, że połowa pacjentów, których pobyt w szpitalu rozliczony został w ramach omawianej grupy i procedury ICD-9 przebywała w nim dłużej niż 2 dni).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyżej przytoczone uwarunkowania, w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet właściwe byłoby przyjęcie założeń testowanych w jednym z wariantów analizy wrażliwości, zgodnie z którym w celu kalkulacji kosztu hospitalizacji związanej z podaniem triamcynolonu oszacowano średnią arytmetyczną wycen punktowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 punktów (odpowiada wycenie hospitalizacji grupą JGP B98 <2 dni), ▪ 42 punkty (standardowa wycena hospitalizacji grupą JGP B98, odpowiada między innymi hospitalizacji trzydniowej). <p>Średnia arytmetyczna wycen punktowych wynosi 23,5 pkt, co odpowiada średniemu kosztowi świadczenia równemu 1 222,000 PLN. Scenariusz taki uwzględnia sytuację, w której część pacjentów pozostaje w szpitalu dłużej niż jeden lub dwa dni po otrzymaniu iniekcji doszkliskowej triamcynolonu (bardziej precyzyjne oszacowania, na przykład z użyciem średniej ważonej, nie są możliwe do przeprowadzenia, ze względu na brak odpowiednich danych).</p>
<p>Rozdział 5.3.2 Str. 50-51</p>	<p><i>Dotyczy: komentarz Agencji: „W modelu elektronicznym analizy minimalizacji kosztów zidentyfikowano błędy w naliczaniu kosztu podania deksametazonu (zakładka „parametry”, komórka D8, F8, H8) dla 1. roku, 2. roku oraz 3. roku – koszt dla jednego podania deksametazonu kalkulowano w oparciu o roczny koszt świadczenia (tj. dla 2 podań leku) zamiast w oparciu o jednostkowy koszt podania leku. W związku z tym, koszty podania deksametazonu były zawyżone w oszacowaniach wnioskodawcy. Błąd skorygowano w oszacowaniach własnych Agencji.”</i></p> <p>W celu uwzględnienia wpływu powyższej uwagi AOTMiT a także powyżej zawartych odpowiedzi Wnioskodawcy do uwag Agencji (uwaga #5 oraz #6) na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, poniżej przedstawiono wyniki przedmiotowych analiz z uwzględnieniem następujących założeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W wariantach z Instrumentem dzielenia ryzyka [REDACTED] (bez zmian w stosunku do wartości

- występującej w analizach, które zostały załączone do Wniosku refundacyjnego; patrz odpowiedź #5)
- Średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem triamcynolonu wynosi 1 222,000 PLN (w celu uwzględnienia faktu, że istnieją grupy pacjentów, które są hospitalizowane 1 dzień, albo 3 dni; patrz odpowiedź #6)
- Poprawiono formuły naliczające koszty podania deksametazonu w analizie minimalizacji kosztów (patrz bieżąca uwaga AOTMiT).

1. Analiza koszty-użyteczność, wariant z RSS

Prawidłowymi wynikami pozostają te, które zostały przedstawione w Tabeli 36 Analizy weryfikacyjnej (Rozdział 5.2.1, str. 46), natomiast wyniki zaprezentowane w Tabeli 39 Analizy weryfikacyjnej (Rozdział 5.3.4, str. 52) nie powinny być brane pod uwagę.

2. Analiza minimalizacji kosztów

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	Deksametazon	Triamcynolon	Deksametazon	Triamcynolon
Koszt całkowity [PLN]	██████████	13 420,26	33 986,49	13 420,26
Różnica kosztów [PLN]	██████████		20 566,24	
Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex	██████████		907,71	
Cena zbytu produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon	██████████		907,71	

3. Analiza wpływu na budżet

Parametr	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019
Wariant z RSS			
Koszty całkowite: scenariusz istniejący [PLN]	5 612 120	4 155 650	2 817 927
Koszty całkowite: scenariusz nowy [PLN]	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	██████████	██████████
Koszty refundacji produktu Ozurdex® [PLN]	██████████	██████████	██████████
Wariant bez RSS			
Koszty całkowite: scenariusz istniejący [PLN]	5 612 120	4 155 650	2 817 927
Koszty całkowite: scenariusz nowy [PLN]	13 428 827	16 182 248	11 789 204
Koszt inkrementalny [PLN]	7 816 707	12 026 598	8 971 278
Koszty refundacji produktu Ozurdex [PLN]	8 008 833	13 296 995	8 351 708

Rozdział 6.3.1
Str. 58 oraz
Rozdział 6.4
Str. 61

Dotyczy: komentarz Agencji: „W ocenianym programie lekowym wskazano, że produkt leczniczy Ozurdex może być zastosowany m.in. u osób niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami, co sugeruje, że przed zastosowaniem technologii pacjent powinien wykorzystać wszystkie z dostępnych opcji terapeutycznych. W dalszej części kryterium, wymienione są te opcje terapeutyczne i obejmują: zastosowanie iniekcji doszkliskowych preparatów anti-VEGF oraz fotokoagulację laserową, przy czym połączone są one spójnikiem 'lub', co sugeruje, że do programu lekowego mogą kwalifikować się pacjenci po niepowodzeniu tylko jednej z tych opcji leczenia tj. po niepowodzeniu terapii doszkliskowymi anti-VEGF lub po niepowodzeniu fotokoagulacji laserowej (należy jednocześnie podkreślić, że postępowanie takie jest sprzeczne z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz opinią eksperta klinicznego który przekazał swoje stanowisko Agencji). Mając na uwadze powyższe, w przypadku zaakceptowania ocenianej wersji programu lekowego, kryteria kwalifikacji mogą spełniać pacjenci po niepowodzeniu tylko jednej z opcji leczenia tj. po niepowodzeniu terapii preparatami doszkliskowymi anti-VEGF bądź po niepowodzeniu fotokoagulacji laserowej (w ramach AWB szacowano wielkość populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia obu opcji terapeutycznych), stąd istnieje ryzyko, że może wzrosnąć liczebność populacji, w stosunku do oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę.”

Zgodnie z intencją Wnioskodawcy zawartą w projekcie programu lekowego, do programu mogą zostać zakwalifikowani wyłącznie pacjenci, którzy przed zastosowaniem ocenianej technologii wykorzystają wszystkie z dostępnych opcji terapeutycznych. Zostało to także wyraźnie podkreślone w analizie wpływu na budżet (rozdział 1.2.1, str. 8) „Populację docelową dla deksametazonu implantowanego do ciała szklistego, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozurdex [12] oraz zapisów proponowanego programu lekowego [46] stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami (wyczerpanie wszystkich możliwych dla danego pacjenta opcji terapeutycznych takich jak: inhibitor anti-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anti-VEGF + laserokoagulacja) lub niemogący poddać się takiemu leczeniu, spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.”

Powyższa uwaga AOTMiT powinna odnosić się zatem do potencjalnej korekty zapisów proponowanego programu lekowego, a nie do założeń analizy wpływu na budżet i jej wyników.

Dotyczy: komentarz Agencji: „Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. C tiret czwarte (§ 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych). W szczególności, rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę są niezgodne z ww. zapisami ustawy o refundacji.”

Zgodnie z zapisem zawartym w ustawie o refundacji (art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz art. 26 pkt 2 lit. j) analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.”

Mając na uwadze powyższe przepisy zawarte w ustawie dopuszczalne jest przedstawianie rozwiązań innych niż dotyczące objęcia refundacją nowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych. Zawężająca interpretacja przepisów dotyczących treści analizy racjonalizacyjnej, która ogranicza przedstawione rozwiązania, do rozwiązań dotyczących jedynie objęcia refundacją byłaby niezgodna z celem tej analizy tj. racjonalizacją ponoszenia wydatków przez płatnika publicznego, a także uniemożliwiłaby ich prawidłową realizację.

Jako, że wnioskodawca nie posiada szczegółowej wiedzy na temat produktów innych podmiotów, tym bardziej nie ma możliwości skutecznego oddziaływania na nie w celu realizacji założeń analizy racjonalizacyjnej. Odnoszenie zatem powyższych przepisów jedynie do obejmowania refundacją nowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych czyni analizy racjonalizacyjne niemożliwe do zrealizowania ze względu na ich zależność od wniosków innych podmiotów uprawnionych.

Zakres znaczeniowy zawarty w przepisach obejmuje również rozwiązania prowadzące do zwiększenia ilościowo refundacji produktów o określonych cechach (w tym przypadku tańszych od limitu). Wynika to jednoznacznie z treści art. 26 pkt 2 lit. j, gdzie wyraźnie zaznaczono, iż uwolnienie środków odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów przy wprowadzeniu do refundacji danej interwencji dotyczy wprowadzonych rozwiązań (związanych z refundacją produktów leczniczych), które powinna przedstawiać analiza racjonalizacyjna.

W analizie racjonalizacyjnej dla leku Ozurdex przedstawiono rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Efekty jego wdrożenia przedstawione zostały na przykładzie grupy limitowej (nr 77.0), uzyskując oszczędności wyższe niż szacowany wzrost kosztów refundacji przedstawiony w analizie wpływu na budżet dla produktu Ozurdex. W związku z tym przedłożona analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe oraz w pełni odpowiada na potrzebę, dla której koncepcja analizy racjonalizacyjnej została wprowadzona do legislacji, czyli wykazanie, w jaki sposób uwolnić środki w refundacji w wysokości co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu.

Dodatkowo, praktyka decyzyjna AOTMiT oraz Ministerstwa Zdrowia potwierdza, że takie rozwiązanie oszczędnościowe spełnia wszelkie wymogi formalne i jest akceptowane przez decydentów biorących udział w procesie obejmowania leku refundacją. Takie rozwiązanie zostało wykorzystane w co najmniej 25 procesach decyzyjnych od początku 2012 roku. Spośród nich, w 4 przypadkach analitycy AOTMiT stwierdzili jego niezgodność z przepisami Ustawy o refundacji. Sytuacja taka dotyczyła następujących leków: UltibroBreezhaler, Metformax 500, SpirivaRespimat oraz Mitoxantron-Ebewe. Jednak analiza Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa AOTMiT wykazała, że pomimo zarzuconych niezgodności, dwa procesy zakończyły się pozytywnym Stanowiskiem Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendacją Prezesa (Spiriva Respimat oraz Mitoxantron-Ebewe). Procesy dla leków Metformax 500 oraz Mitoxantron-Ebewe (dwa z czterech wnioskowanych wskazań) zakończyły się pozytywną decyzją refundacyjną.

Należy także zaznaczyć, że dla żadnego z analizowanych 25 procesów, nie wskazano braku zgodności przedstawianego w Analizie Racjonalizacyjnej rozwiązania oszczędnościowego jako przesłanki powodującej przyjęcie negatywnego stanowiska względem ocenianej technologii medycznej. Argumenty dla przyjęcia negatywnego Stanowiska/Rekomendacji dotyczyły braku efektywności leku, braku badań potwierdzających bezpieczeństwo, braku danych dotyczących populacji czy istotnego wzrostu wydatków płatnika publicznego etc.

Jeden z leków (Spiriva Respimat), któremu zarzucono niezgodności Analizy Racjonalizacyjnej z wymogami formalnymi, a który otrzymał pozytywne Stanowiska/Rekomendacje, nie uzyskał refundacji. Dla tego leku ustawowy czas trwania procesu (180 dni) został przekroczony, należy więc przyjąć, że została dla niego podjęta negatywna decyzja refundacyjna. Jednak analiza tego procesu pozwala stwierdzić, że powodem negatywnej decyzji refundacyjnej mogły być: niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do kosztów wnioskowanej terapii, finansowanie innych opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu, brak jest dokładnych danych epidemiologicznych czy konieczność monitorowania bezpieczeństwa terapii oraz kontroli całkowitych wydatków. W związku z powyższym brak jest jakichkolwiek podstaw do stwierdzenia, że nieuzyskanie refundacji dla leku Spiriva Respimat może być związane z niezgodnościami formalnymi przedstawionej Analizy Racjonalizacyjnej z ustawą o refundacji.

Rozdział 7
Str. 62

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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

