

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.5.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Diuver (torasemid) we wskazaniach: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie, obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przelać 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:

Małgorzata Siemaszko

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

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

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

Data składania i podpis osoby składającej DKl 05.04.2017

Małgorzata Siewalczak.

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.1.2.3., str. 11, wiersz 16-20 oraz str. 12, wiersze 1-4; Rozdział 4.1.1., str. 19, tab. 11., wiersz 2</p>	<p>W analizach wnioskodawcy populację docelową stanowili dorośli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie (PNTO) oraz dorośli pacjenci z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca (ZNS). Warunkiem zawężenia populacji do pacjentów dorosłych jest zapis zamieszczony w ChPL Diuver®. Dawkowanie leku zostało ustalone jedynie dla dorosłych. Ponadto brak jest doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania torasemidu u dzieci i młodzieży. Powyższy zapis wpisuje się w komentarz analityków Agencji zamieszczony na stronach 45 (tab. 36) i 46 (rozdział 5.3.2), cyt. „(...) <u>oceniany lek stosowany jest głównie w populacji osób dorosłych.</u> <u>W związku z powyższym w opinii analityków Agencji, brak uwzględnienia populacji dzieci nie stanowi istotnego ograniczenia (...)</u>”.</p>
<p>Rozdział 4.1.1., str. 20, tab. 11., wiersz 2</p>	<p>W AKL dla obu analizowanych wskazań uwzględniono wyniki z zakresu jakości życia. Pominięcie w kryteriach włączenia (dla wskazania: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie) informacji o ww. punktach końcowych szeroko opisywanych w analizie efektywności klinicznej należy kwalifikować jedynie jako błąd natury edytorskiej.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 24, wiersze 24-54 oraz str. 25, wiersze 1-2; Rozdział 4.1.3.2, str. 25, wiersze 10-16; Rozdział 4.1.3.2 str. 25, wiersze 28-36; Rozdział 4.1.3.2 str. 26, wiersze 1-17</p>	<p>Ograniczenia wymienione przez analityków Agencji wynikają, jak dostrzeżono w analizie wnioskodawcy, zarówno z jakości badań włączonych do AKL jak i braku innych dowodów naukowych, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji we wnioskowanych populacjach pacjentów. Należy w tym miejscu podkreślić, iż dostępne badania kliniczne mimo pewnych ograniczeń związanych m.in. z kryteriami kwalifikacji pacjentów i ich charakterystykami wyjściowymi w porównaniu do predefiniowanych kryteriów włączenia, stanowią kluczowe doniesienia naukowe na temat stosowania torasemidu (w porównaniu z furosemidem) w analizowanych wskazaniach. Badania te były podstawą do wprowadzenia refundacji dla produktu leczniczego Diuver w krajach europejskich takich jak: Niemcy, Hiszpania, Estonia (refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) oraz Litwa (refundacja w nadciśnieniu tętniczym).</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 25, wiersze 41-54</p>	<p>Dodatkowe ograniczenia badań, które dotyczą dawkowania interwencji ocenianej wymienione przez analityków Agencji dostrzeżone zostały również w analizie wnioskodawcy, o czym mowa także w AWA (rozdział 4.1.4, str. 26).</p>
<p>Rozdział 4.1.4 str. 27, wiersze 1-6</p>	<p>Miara, którą zastosowano w analizie wnioskodawcy, tj. OCR, zdaniem autorów AKL pozwala, w uwzględnionym w analizie przypadku, na prawidłową ocenę rozpatrywanych punktów końcowych. Przewaga zastosowania OCR w porównaniu z OR wynikała ze sposobu</p>

	<p>przedstawienia wyników w dostępnych badaniach. W celu pełniejszego przedstawienia wpływu zastosowanych interwencji na oceniany parametr wykorzystano do obliczeń statystycznych nie tylko odsetki końcowe (po rozpatrywanych okresie obserwacji), ale także ich zmianę względem <i>baseline</i> dla ocenianego dychotomicznego punktu końcowego, co jest szczególnie istotne w sytuacji różnic (dla wybranego parametru) pomiędzy grupami w momencie włączenia pacjentów do badania, kiedy odsetki końcowe nie różnią się znacząco w grupie interwencji i komparatora.</p>
<p>Rozdział 4.1.4 str. 27, wiersze 7-9; Rozdział 4.2.1.2, str. 35, wiersze 6-7; Rozdział 4.2.1.2, str. 37, wiersze 1-3; Rozdział 4.2.1.2, str. 37, tab. 32</p>	<p>Uwaga analityków Agencji odnośnie błędu danych z badania <i>TORIC 2002</i> zaczerpniętych z publikacji <i>Cosin 2002</i> oraz corrigendum do <i>Cosin 2002</i> nie jest zasadna. Wartość dotycząca liczby zgonów z przyczyn sercowych zamieszczona w <i>Cosin 2002</i> była błędna i została sprostowana w corrigendum do tego badania. Autorzy analiz przyjęli ją jako ostateczną. Pozostałe dwa błędy ekstrakcji danych wymienione przez analityków Agencji (w dalszej części dokumentu AWA) miały charakter edytorski i nie zmieniają one wnioskowania z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1, str. 31, wiersze 13-16; Rozdział 12., str. 61, wiersze 45-48</p>	<p>Oszacowania analityków Agencji przeprowadzone zostały w oparciu o dane z tab.3 zamieszczonej w publikacji <i>Müller 2003</i>. Biorąc pod uwagę dane surowe, nie odnotowuje się statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla parametru: średnia, skumulowana liczba mikcji po 6 i 12 godzinach od przyjęcia leku. Autorzy publikacji <i>Müller 2003</i> oprócz informacji w tab.3, [w której zestawiono nie tylko surowe wartości ocenianych parametrów, ale także wartości p (które wskazują na wystąpienie istotnych różnic pomiędzy TOR i FUR)], przedstawili również w sposób graficzny analizowany punkt końcowy (liczba mikcji po 6 h od przyjęcia leku). Dane z wykresu (wartości średnich oraz miary rozrzutu) pozwalają zakładać, iż wartości liczbowe miar rozrzutu przedstawione w tabeli 3, obarczone są błędem edytorskim. W związku z powyższym w analizach wnioskodawcy przyjęto, iż właściwym podejściem będzie uwzględnienie informacji o statystycznie istotnych różnicach pomiędzy porównywanymi grupami dla parametru: średnia, skumulowana liczba mikcji po 3, 6 i 12 godzinach od przyjęcia leku, oszacowanych przez autorów badania <i>Müller 2003</i>.</p>
<p>Komentarz ogólny do AKL</p>	<p>Analitycy Agencji podkreślają, iż cyt. „W wyniku wyszukiwań własnych (...) nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy” oraz „(...) dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Diuver (torasemid)”, co potwierdza, że brak jest innych, niż włączone do analizy efektywności klinicznej, doniesień naukowych dotyczących ocenianej interwencji stosowanej we wnioskowanych populacjach pacjentów.</p>

	<p>Ponadto należy podkreślić, iż stosowanie torasemidu jest porównywalnie skuteczne do leczenia z udziałem innego diuretyku pętlowego, tj. furosemidu, a w przypadku wpływu na jakość życia znacząco bardziej efektywnie, zarówno w populacji pacjentów z oporną na leczenie postacią pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca. Profil bezpieczeństwa torasemidu jest równie akceptowalny jak w interwencji alternatywnej.</p>
<p>Rozdział 3.1.2.3, str. 11; Rozdział 6.3.1, str. 53; Rozdział 6.4, str. 54</p>	<p>Wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Diuver jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego. W przypadku jego refundacji we wnioskowanych wskazaniach <u>lek będzie finansowany tylko i wyłącznie dla pacjentów spełniających ściśle określony warunek</u>, precyzyjnie określony definicją omawianych jednostek chorobowych, stanowiącą podstawę kwalifikacji chorych do leczenia, a więc dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem opornym na leczenie oraz dla pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, a nie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. <u>Stosowanie leku w populacji szerszej (zgodnej z ChPL) nie wpłynie na wydatki płatnika</u>, gdyż u pacjentów niespełniających wskazania objętego refundacją lek będzie wydawany za pełną odpłatnością. Interpretacja analityków Agencji dotycząca ryzyka wzrostu inkrementalnych wydatków płatnika jest całkowicie błędna i nie ma podstaw, gdyż zakłada nadużywanie ze strony lekarzy w przepisywaniu pacjentom leku niezgodnie z ich faktycznym stanem zdrowia.</p> <p>Ponadto istotny jest fakt, że zgodnie z opinią eksperta medycznego biorącego udział w tworzeniu AWA liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana jest niższa niż oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet, a zatem wydatki inkrementalne mogą być w rzeczywistości niższe.</p>
<p>Rozdział 5.3.4, str. 48</p>	<p>Analitycy Agencji uznali, że w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Według Analityków warunek dowiedzenia wyższości spełniony jest wówczas, gdy analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie, w którym testowano hipotezę <i>superiority</i> i wykazano przewagę ocenianego leku nad komparatorem dla I rzędowego punktu końcowego. Interpretacja Agencji (wyższość dowodzona jedynie w badaniu, w którym testowano hipotezę typu <i>superiority</i>) nie wynika z Rozporządzenia, w którym nie występuje wspomniany warunek. Nie wynika ona także z Wytycznych HTA. Zapisy art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji wskazują jedynie na potrzebę wykazania wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, a wyższość ta została udowodniona i uznana przez Agencję.</p> <p>Ponadto w piśmie AOTM-P-073-1(2)/WM/2013 sama Agencja stwierdza, że <i>zapisy art. 13 ust. 3 wprowadzają wiele wątpliwości interpretacyjnych, logicznych i merytorycznych</i> i wskazuje na trudność w odpowiedzi na pytanie <i>czy wyższość leku musi być udowodniona w badaniach typu <i>superiority</i>, czy wystarczające jest wykazanie</i></p>

przewagi wnioskowanego leku dla chociażby jednego punktu końcowego.

Przedstawione odwołanie oznacza niepewność Agencji i trudne warunki do obiektywnego stosowania art. 13 ust. 3 w praktyce. Również analiza przypadków pozwala na stwierdzenie, że pomimo tak dużej istotności zapisu art. 13 stosowanie przepisów w praktyce jest niespójne zarówno w obrębie Agencji w pojedynczym procesie decyzyjnym, jak też dla różnych procesów decyzyjnych.

Niekonsekwencje w stwierdzeniu zachodzenia okoliczności art. 13 można zaobserwować m.in. w procesach dla następujących leków:

- Opdivo (155/2015),
- Komboglyze (11/2015),
- Aubagio (14/2015),

w których w dokumentach analiz weryfikacyjnych przedstawiono ceny progowe, natomiast Prezes AOTMiT stwierdził, że okoliczności art. 13 ust. 3 nie zachodzą. W procesie dla leku Aubagio (14/2015), w którym analitycy Agencji stwierdzili zachodzenie okoliczności art. 13, Prezes AOTMiT przyznał, że wyższość została wykazana, uznając drugorzędowy punkt końcowy dotyczący jakości życia za wystarczający do udowodnienia, że okoliczności do zastosowania art. 13 ust. 3 nie zachodzą. W trakcie procesu dla produktu leczniczego Spiriva Respimat (206/2014) Agencja początkowo stała na stanowisku, że zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3, lecz na skutek argumentów przedstawionych przez wnioskodawcę uznała, że okoliczności te nie zachodzą. Wnioskodawca wskazał, że ze względu na fakt, iż w badaniu klinicznym w odniesieniu do dwóch punktów końcowych wykazano mniejsze prawdopodobieństwo ich wystąpienia w grupie interwencji niż komparatora, a stwierdzona różnica była istotna statystycznie, więc w badaniu wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną, co jest warunkiem sine qua non do zwolnienia z obowiązku wykonania oszacowań wskazanych w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Warto dodać, że w badaniu tym, nie testowano hipotezy *superiority* i nie wykazano przewagi ocenianego leku nad komparatorem dla I rzędowego punktu końcowego, a jedynie drugorzędowego, a przedmiotowa wyższość została uznana przez Agencję.

Niekonsekwentne podejście Agencji wpływa na przejrzystość i rzetelność prowadzonych ocen i analiz AOTMiT oraz narusza zasady równości wnioskodawców wobec przepisów.

Obliczenia własne Agencji przeprowadzone w rozdziale 5.3.4 wprowadzają czytelnika w błąd. .

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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.)

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

* 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.