

Rekomendacja nr 57/2017

z dnia 20 września 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Veletri
(epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 0,5
mg; 1 fiol. po 0,5 m; Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania
roztworu do infuzji; 1,5 mg; 1 fiol. po 1,5 m w ramach programu
lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)
epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy
typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 0,5 mg; 1 fiol. po 0,5 m; kod EAN 5909991089085;
- Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 1,5 mg; 1 fiol. po 1,5 m; kod EAN 5909991089092;

w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”, z poziomem odpłatności: bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej – 1130.0, *Epoprostenol*.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii, co potwierdzają zarówno wytyczne kliniczne, jak i opinie ekspertów klinicznych.

Brak jest randomizowanych badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii względem refundowanego komparatora. Dlatego też wnioskodawca analizę kliniczną oparł na nierandomizowanych badaniach prospektywnych i retrospektywnych. Tylko jedno badanie po stronie analizowanej technologii (*Sitbon 2014*) było nastawione na ocenę skuteczności schematu trójlekowego, w pozostałych jedynie podgrupa bądź pewien odsetek badanych otrzymywał ocenianą interwencję (odsetek ten nie przekraczał 50%). Ze względu na

ograniczenia badań włączonych do analizy i ich heterogeniczność, nie było możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego. Wobec tego analizę kliniczną przedstawiono w oparciu o zestawienie wyników.

W populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów wskaźnik całkowitego przeżycia po stronie ocenianej interwencji, dla 1 roku i 3 lat, wynosił 100% oraz 92%, 88% odpowiednio w badaniu Sitbon 2014 i Bergot 2014. Natomiast u pacjentów wcześniej leczonych najwyższe wskaźniki przeżycia można zaobserwować w badaniu Ogawa 2014, które dotyczyło ocenianej interwencji i wskaźniki te wynosiły 98%, 96% i 96% odpowiednio dla 1 roku, 2 i 3 lat. Były one wyższe w porównaniu do komparatorów, dla których całkowite przeżycie wynosiło odpowiednio 92% i 71% w 1 roku, 81% i 62% w 2 roku oraz 74% i 52 % w 3 roku. Jednakże w drugim badaniu dotyczącym terapii 3-lekowej Bergot 2014 odnotowano niższe wskaźniki i wynosiły one 76%, 58% oraz 53% dla 1 roku, 2 lat i 3 lat.

W przedstawionych badaniach zaobserwowano również poprawę w zakresie: klasy czynnościowej wg NYHA (pacjenci przeszli do klasy II lub III), wydłużenie dystansu przebytego w trakcie testu 6 minutowego marszu, większości badanych parametrów hemodynamicznych.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca założył porównywalną skuteczności epoprostenolu skojarzonego z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w porównaniu do treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu, dlatego też przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Jednakże należy mieć na uwadze, że wnioskodawca nie przedstawił dowodów na przyjętą w analizie ekonomicznej tezę o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną interwencją, a komparatorami.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie terapii trójlekowej, jest droższe w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej opartej o epoprostenol oraz inhibitor fosfodiesterazy typu 5, zarówno w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych, jak i wcześniej leczonych. Natomiast jej stosowanie jest tańsze od stosowania terapii dwulekowej opartej o treprostynil oraz inhibitor fosfodiesterazy typu 5 w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

Ze względu na fakt, że aktualnie wnioskowany produkt leczniczy jest na liście leków refundowanych, a poszerzenie wskazań zwiększy jego sprzedaż, zasadnym wydaje się pogłębienie proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Dodatkowo, ze względu na ograniczenia analizy klinicznej, dobrym rozwiązaniem wydaje się zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka opartego o efekty zdrowotne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 0,5 mg; 1 fiol. po 0,5 m; kod EAN 5909991089085 – dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 1,5 mg; 1 fiol. po 1,5 m; kod EAN 5909991089092 – dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1130.0,

Epoprostenol. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension* – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są obrazy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrążeniu płucnym.

Dane epidemiologiczne z Wielkiej Brytanii pokazują, że TNP występuje u 38/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 12,7/mln/rok. W Polsce w 2015 r. wskaźniki chorobowości i zapadalności na TNP wynosiły odpowiednio 24/mln i 4,6/mln/rok i wykazywały stałą tendencję wzrostową w ostatnich latach z powodu rosnącej rozpoznawalności choroby i większej skuteczności leków przedłużających życie chorym z TNP.

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym NP wynosił 2,8 roku, natomiast dla chorych w IV klasie czynnościowej nie przekraczał 6 mies. U chorych leczonych prostanoidami, antagonistami receptora endoteliny lub inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia. Szacuje się, że 12 i 24 mies. od rozpoznania przeżywa odpowiednio ~90% i ~80% leczonych chorych z TNP. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym – 95% z nich przeżywa 5 lat. Spośród podtypów tętniczego NP najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Większość chorych z TNP umiera z powodu schyłkowej niewydolności prawej komory serca, ale obserwuje się również pewien odsetek nagłych zgonów. Ich przyczyna nie jest jasna.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2017.87), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- bosentan (BOS),
- tadalafil,
- iloprost (ILO),
- treprostynil (TRE),
- ambrisentan (AMB),
- sildenafil (SIL),
- poprostenol (EPO),
- macytentan + sildenafil,
- sildenafil + inna substancja czynna przewidziana do leczenia w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP.

Obecnie leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego objęte jest dwoma programami lekowymi:

- B.31 „*Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)*”;
- B.68 „*Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, poprostenolem i macytentanem (TNP)*”.

Oba programy lekowe uwzględniają leczenie populacji zgodnej z wnioskowaną, tj. pacjentów w III-IV klasie czynnościowej wg WHO. Z treści powyższych programów wynika, iż obecną opcją terapeutyczną dla analizowanej grupy pacjentów są:

- dla pacjentów nowo zdiagnozowanych:
 - monoterapia BOS, ILO, TRE, EPO;
 - terapia dwulekowa ILO+SIL oraz SIL + inna substancja czynna przewidziana do leczenia TNP w ramach programów lekowych
- dla pacjentów wcześniej leczonych w przypadku pogorszenia klasy czynnościowej/braku odpowiedzi na leczenie:
 - monoterapia AMB i EPO;
 - SIL + inna substancja czynna przewidziana do leczenia TNP w ramach programów lekowych.

Zgodnie z algorytmem europejskich wytycznych European Society of Cardiology/ European Respiratory Society (ESC/ERS 2015), zaleca się aby pacjenci wysokiego ryzyka rozpoczęli leczenie od terapii skojarzonej z analogiem prostacykliny i.v. (do tej grupy należy epoprostenol i treprostinil), a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie należy dodać kolejny lek.

Mając na uwadze powyższe oraz wytyczne postępowania klinicznego właściwymi komparatorami dla leku Veletri w obu populacjach należy uznać:

- EPO+SIL;
- TRE+SIL.

Opis wnioskowanego świadczenia

Veletri to jednosodowa sól epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny produkowanej przez błonę wewnętrzną naczyń krwionośnych. Epoprostenol jest inhibitorem agregacji płytek krwi. Dodatkowo rozszerza naczynia krwionośne.

Większość swych działań epoprostenol (EPR) wywiera przez stymulację cykazy adenylowej, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego 3'5' adenylozomonofosforanu (cAMP). Podczas badania ludzkich płytek krwi została opisana sekwencja stymulacji cykazy adenylowej i następującej po niej aktywacji fosfodiesterazy. Zwiększone stężenie cAMP reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia poprzez stymulację jego usuwania, co ostatecznie prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi przez zmniejszenie stężenia wapnia w cytoplazmie, od którego zależą zmiany kształtu płytek, agregacja i reakcje uwalniania.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zarejestrowane wskazania Veletri to:

- stosowanie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.
- stosowanie podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.

Treść wskazania refundacyjnego jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym w zakresie leczenia preparatem Veletri (epoprostenol) i dotyczy pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej. Jednakże wniosek dotyczy terapii trójlekowej, tj. skojarzenia epoprostenolu

z inhibitorem inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil) oraz z antagonistą receptorów endoteliny (bosentan lub ambrisentan lub macytentan).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) 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.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 10 badań klinicznych, w tym:

- EPO+ inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)+ antagonist receptorów endoteliny (ERA):
 - 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT – ang. *randomized clinical trial*) (EPITOME-1 – Chin 2014) – wieloośrodkowe badanie randomizowane, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, bez zaślepienia; celem pracy było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Veletri i Flolan; wieloośrodkowe badanie RCT, zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad (punktu nie przyznano za brak podwójnego zaślepienia oraz brak opisu zaślepienia). Odstąpiono od przedstawiono wyników tego badania w zakresie analizy skuteczności, ze względu na znaczne ograniczenia badania przywołane przez samych autorów publikacji;
 - 2 badania obserwacyjne w populacji nieleczonych:
 - Bergot 2014 – prospektywne badanie gdzie mediana czasu trwania follow-up wynosiła 24 mies. Do badania włączono 78 pacjentów. Zostało ocenione w skali NOS na 9/9 punktów;
 - Sitbon 2014 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie gdzie średni czas obserwacji wynosił 41,2 mies. (SD=13,3), a mediana: 39,2 [13,7-69,4]. Do badania włączono 19 pacjentów. Badanie zostało ocenione na 6/8 punktów w skali NICE (brak punktów ze względu na retrospektywny charakter badania oraz za brak analizy wyników w warstwach);
 - 3 badania obserwacyjne w populacji wcześniej leczonych:
 - Conficoni 2012 – celem badania była ocena skuteczności EPO w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA; badaną interwencją porównywano do EPO podawanego w monoterapii; do badania włączano zarówno pacjentów nie leczonych wcześniej i oni otrzymywali EPO w ramach monoterapii oraz leczonych uprzednio terapią dwulekową ERA+PDE-5i i do ich leczenia dodawano badaną substancję w związku z czym otrzymywali terapie trójlekową
 - Ogawa 2012 – retrospektywne badanie do którego zbierano dane z okresu: październik 1998 – grudzień 2012. Włączono do niego 56 pacjentów, ale tylko 22 otrzymywało skojarzoną terapię trójlekową. badanie obserwacyjne, zostało ocenione na 6/8 punktów w skali NICE (brak punktów ze względu na retrospektywny charakter badania oraz realizowanie go w jednym ośrodku);

- Bergot 2014 – prospektywne badanie obserwacyjne, zostało ocenione w skali NOS na 9/9 punktów.
- EPO+SIL:
 - 1 badanie RCT w populacji wcześniej leczonych (PACES-1) – okres obserwacji w badaniu wynosił 16 tyg. wzięło w nim udział 267 pacjentów; podwójnie zaślepione badanie RCT, zostało ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad.
 - 1 badanie open-label extension do badania PACES (PACES-2) – przedłużenie badania PACES, badanie zostało ocenione na 5/8 punktów w skali NICE (punktów nie przyznano za brak hipotezy, definicji punktów końcowych oraz niekonsekutywną rekrutację)
- TRE+SIL:
 - 1 badanie obserwacyjne (Sriprasart 2013) - retrospektywne badanie dot. 21 pacjentów z kalifornijskiego rejestru leczonych TRE; większość z nich (90%) przyjmowała TRE w terapii skojarzonej z PDE-5i
 - 1 badanie RCT Simonneau 2002 – okres obserwacji wynosił 12 tygodni, w badaniu wzięło udział 469 pacjentów; badanie RCT, zostało ocenione na 4/5 punktów w skali Jadad (odjęto punkt za brak opisu metody zaślepienia).
 - 2 badania retrospektywne:
 - Oudiz 2004 – retrospektywna analiza subpopulacji z badania Simonneau 2002 (interwencje podawano w ten sam sposób i w tych samych dawkach); do badania włączano jedynie pacjentów z TNP związanym z chorobami tkanki łącznej; analizowanymi interwencjami były TRE+BSC oraz PL+BSC; retrospektywna analiza subpopulacji, została oceniona w skali NOS na 9/9 punktów
 - Barst 2006 – wielośrodkowe badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności TRE w dłuższym okresie obserwacji (4 lata); włączano pacjentów z Simonneau 2002 i McLaughlin 2003 oraz nowo zdiagnozowanych. wielośrodkowe badanie retrospektywne, zostało ocenione na 5/8 punktów w skali NICE (punktów nie przyznano za brak hipotezy, niekonsekutywną rekrutację oraz retrospektywny charakter badania).

Skuteczność

Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji osób nowo zdiagnozowanych. Wobec braku możliwości porównania z komparatorem, wyniki dla tej populacji zostaną przedstawione tylko dla interwencji trójlekowej, tj. EPO+PDE-5i+ERA:

- Całkowite przeżycie:

Wskaźniki przeżycia dla ocenianej terapii w okresie 1 roku oraz 3 lat wynoszą odpowiednio 92% i 88% w badaniu Bergot 2014. Natomiast zgodnie z publikacją Sitbon 2014 wszyscy pacjenci przeżyli w analizowanych okresach obserwacji;
- Zgony:

W badaniu Bergot 2014 zgon odnotowano u 4 pacjentów, 2 z nich zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Natomiast w badaniu Sitbon 2014 nie odnotowano żadnego zgonu;
- Transplantacje płuc:

W badaniu Bergot 2014 w trakcie trwania leczenia 4 pacjentów przeszło przeszczep płuc, w tym 1 w czasie pierwszych 3 miesięcy. Natomiast wg autorów Sitbon 2014 na wejściu do badania 1 osoba została poddana transplantacji płuc;

- Klasa czynnościowa wg klasyfikacji NYHA
U pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną w badaniu Bergot 2014 nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej NYHA: na początku okresu obserwacji badani byli w III i IV klasie czynnościowej, natomiast po 3 miesiącach żaden z chorych nie znajdował się w IV FC-WHO, 2 (9%) było w III klasie FC, a 56% przeszło do II FC-WHO. Również w badaniu Sitbon 2014 zaobserwowano poprawę klasy czynnościowej: po 4 mies. leczenia większość badanych znalazła się w II FC;
- Test 6-minutowego marszu (6MWT – ang. *6 minute test walk*)
Zarówno w badaniu Bergot 2014 jaki i Sitbon 2014 zaobserwowano poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej w teście 6MWT. W pierwszym z nich średni dystans uległ poprawie o 156 m. Natomiast w drugim z badań odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowej w porównaniu do wartości po 4 miesiącach i okresie follow-up ($p < 0,01$): 227 m vs 463 m vs 514 m;
- Parametry hemodynamiczne:
W obu badaniach dotyczących terapii trójlekowej zaobserwowano poprawę analizowanych parametrów hemodynamicznych, zwłaszcza w zakresie ciśnienia w prawym przedsionku, ciśnienia w tętnicy płucnej, wskaźnika sercowego oraz naczyniowego oporu płucnego. Wszystkie przedstawione w niniejszej tabeli wyniki z badania Sitbon 2014 były istotne statystycznie ($p < 0,01$). Autorzy badania Bergot 2014 nie zawarli informacji na temat istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Populacja pacjentów wcześniej leczonych

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa wyniki dla ocenianego schematu terapeutycznego (EPO+PDE-5i+ERA) zestawiono z wynikami badań dla komparatorów (EPO+SIL, TRE+BSC). Zestawienie wyników zaprezentowano wyłącznie dla tych punktów końcowych, które raportowano w zbliżonych okresach obserwacji:

- Całkowite przeżycie:
Najwyższe wskaźniki całkowitego przeżycia można zaobserwować w badaniu *Ogawa 2014*, które dotyczyło ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA) i wskaźniki te wynosiły 98%, 96% i 96% odpowiednio dla 1 roku, 2 i 3 lat. Były one wyższe w porównaniu do komparatorów: EPO+SIL oraz TRE+BSC, dla których całkowite przeżycie wynosiło odpowiednio 92%, 81%, 74% oraz 71%, 62% i 52%. Jednakże w drugim badaniu dotyczącym terapii 3-lekowej *Bergot 2014* odnotowano niższe wskaźniki i wynosiły one 76%, 58% oraz 53% dla 1 roku, 2 lat i 3 lat.
- Zgony:
W krótkim okresie obserwacji najwyższy odsetek zgonów odnotowano u badanych otrzymujących terapię trójlekową: 8,6% w badaniu Bergot 2014 oraz 5% w Conficoni 2012 (odpowiednio w czasie 12 i 24 tygodni). W badaniu PACES-1 w ciągu 16 tygodni nie odnotowano zgonów u pacjentów stosujących EPO+SIL. Natomiast u stosujących TRE+BSC zaobserwowano 3,9% oraz 2,4% zgonów odpowiednio w badaniu Simonneau 2002 i Oudiz 2004 w okresie 12 tygodni.

W dłuższym okresie obserwacji, tj. 12-36 miesięcy zaobserwowano 40% zgonów wśród pacjentów stosujących ocenianą interwencję. Natomiast wśród badanych stosujących EPO+SIL odnotowano 24% zgonów a dla TRE+BSC odsetek ten wyniósł 14,3%.

- Transplantacje płuc:

W krótszym okresie obserwacji 1 pacjent w grupie leczonych terapią trójlekową został poddany przeszczepowi płuc. Nie odnotowano żadnych transplantacji po stronie komparatorów. W dłuższym okresie obserwacji odnotowano większy odsetek transplantacji płuc po stronie ocenianej interwencji trójlekowej (~11%) względem terapii dwulekowej EPO+SIL (2,6%).

- Klasa czynnościowa wg klasyfikacji NYHA:

W ramach analizy Analitycy zdecydowali się zestawić wyniki dotyczące zmiany klasy FC-WHO/NYHA u badanych wcześniej leczonych mimo rozbieżności w sposobie raportowania danych dla tego punktu końcowego (wnioskodawca nie przedstawił takiego zestawienia dla tej populacji a jedynie oddzielne wyniki dla każdego z badań). Odnotowano istotną statystycznie poprawę klasy czynnościowej NYHA po stronie ocenianej interwencji: na koniec okresu obserwacji większość badanych znajdowała się w II i III FC. Natomiast w próbie oceniającej EPO+SIL (PACES-2) największy odsetek pacjentów pozostał w wyjściowej FC-WHO. Z kolei w badaniu Sriprasart 2013 poprawę o co najmniej 1 klasę zaobserwowano u 59% pacjentów.

- Test 6-minutowego marszu (6MWT – ang. *6 minute test walk*):

W zakresie sprawności wysiłkowej mierzonej za pomocą dystansu przebytego w teście 6MWT, największą poprawę odnotowano po stronie interwencji trójlekowej: w badaniu *Bergot 2014* poprawa średnio o 156 m, natomiast w badaniu *Conficoni 2012* średnia wartość początkowa wynosiła 361 m a końcowa 465 m. Dla porównania po stronie komparatorów poprawa wyniosła 14 m w grupie EPO+SIL oraz 10 m i 24 m dla TRE+BSC (odpowiednio w badaniu *Simonneau 2002* i *Oudiz 2004*).

- Parametry hemodynamiczne:

W przypadku analizy parametrów hemodynamicznych zbliżone wartości pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami obserwowano dla ciśnienia w prawym przedsionku oraz średniego ciśnienia w tętnicy płucnej.

Bezpieczeństwo

W niniejszej analizie zdecydowano się nie przedstawiać wyników dla bezpieczeństwa z badania *Barst 2007*, ponieważ dotyczyło ono innego produktu leczniczego (Flolan).

Populacja nowo zdiagnozowanych

W badaniu *Sitbon 2014* większość zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii zawierającej epoprostenol (ból szczęki, ból głowy, biegunka lub uderzenia gorąca). U 2 badanych odnotowano wystąpienie bezobjawowego podwyższenia enzymów wątrobowych (więcej niż 8 razy powyżej górnej granicy normy), które skutkowało koniecznością przerwania podawania bosentanu po 11,5 i 31,5 miesiącach przyjmowania terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA). Nie stwierdzono u nich pogorszenia parametrów klinicznych i hemodynamicznych po 32 oraz 17,5 miesiącach okresu follow-up. Autorzy badania *Bergot 2014* nie przedstawili informacji dotyczącej częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Populacja wcześniej leczonych

Analizując poniższe zestawienie zdarzeń niepożądanych można zaobserwować większą częstość ich występowania u pacjentów stosujących ocenianą interwencję trójlekową w porównaniu z komparatorami, dotyczy to wszystkich przedstawionych niżej zdarzeń z wyjątkiem bólów kończyn. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 25% pacjentów otrzymujących terapię trójlekową, a u badanych przyjmujących EPO+SIL częstość ta wynosiła 2,2%. Duże różnice pomiędzy odsetkami zdarzeń niepożądanych między badaniami dla terapii trójlekowej a komparatorami mogą wynikać z liczebności próby bądź początkowego stanu pacjentów (np. w badaniu EPITOME-1 średni dystans pokonywany w 6MWT wynosił 306 m, a w PACES-1 348.9 m, w związku z czym pacjenci w pierwszym z badań byli w gorszym stanie).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Veletri do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych należą: bóle głowy, uderzenia gorąca oraz nudności i wymioty. Ponadto, do częstymi zdarzeniami niepożądanymi są m.in.: posocznica, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, wysypka oraz bóle stawów.

Informacja FDA dotyczyła częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych w podziale na poszczególne etapy przyjmowania leku oraz na zdarzenia związane z drogą jego podania. Zgodnie z tymi danymi najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- przyjmowanie dawki początkowej bądź jej eskalacja: uderzenia gorąca (58%), ból głowy (49%), nudności/wymioty (32%);
- długotrwałe podawanie leku: ból głowy (83%), nudności/wymioty (67%), ból szczęki (54%), uderzenia gorąca (42%);
- związane z systemem podawania leku: wskaźnik infekcji miejscowych wyniósł 18%, a wskaźnik częstości występowania posocznicy 0,3 infekcji/pacjenta/rok.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Veletri stosowanego dożylnie w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5i (np. SIL) i ERA (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie w terapii dwulekowej z sildenafilem, ani z treprostynilem podawanym dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z SIL. Nie zidentyfikowano również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- EPO+PDE-5i+ERA
 - zidentyfikowano nieścisłość w opisie badania Ogawa 2014: tab. 16 w AKL wnioskodawcy zawiera informację, że w niniejszym badaniu terapię skojarzoną otrzymywało 75% pacjentów, jednakże z samej publikacji wynika, iż taki odsetek przyjmował zarówno terapię dwu- jak i trójlekową; natomiast wnioskowaną interwencję, tj. EPO+PDE-5i+ERA otrzymywało 22 badanych (~40%);
 - celem Ogawa 2014 była ogólna analiza przeżycia japońskich pacjentów z idiopatycznym TNP i wrodzonym TNP niezależnie od otrzymywanego leczenia, autorzy nie przedstawili wyników pod względem otrzymywanej terapii. Dodatkowo autorzy dodają, że w krajach azjatyckich EPO jest stosowany zwykle w wysokich dawkach i w długim okresie, co mogło skutkować uzyskaniem lepszych wyników odnośnie przeżycia;

- celem badania EPITOME-1 była porównanie produktów Veletri i Flolan, cytując autorów publikacji Chin 2014 „Celem badania było opisowe porównanie bezpieczeństwa, metabolitów i zestawienie wyników klinicznych z leczenia epoprostenolem AM i epoprostenolu GM u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.(...) Ze względu na małą liczebność próby i ograniczony czas trwania tego badania, wyniki te nie są przeznaczone do samodzielnego ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności epoprostenolu AM w TNP, (..) Mała wielkość próby wyklucza formalną analizę skuteczności”. W badaniu Chin 2014 odstąpiono od określania istotności statystycznej różnic pomiędzy badanymi grupami ze względu na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniu. Ograniczeniem wiarygodności badania jest również krótki okres czasu trwania obserwacji pacjentów (28 dni leczenia i 30 dni obserwacji) oraz rozbieżności w charakterystyce pacjentów;
- autorzy badania Sitbon 2014 wskazują, iż ze względu na małą liczbę pacjentów oraz brak randomizowanej próby wyniki nie mogą być bezpośrednio porównywane z monoterapią epoprostenolem lub z sekwencyjną terapią dwulekową z zastosowaniem epoprostenolu z sildenafilem lub epoprostenolu z bosentanem;
- autorzy badania Bergot 2014 nie podali informacji na temat istotności statystycznej otrzymanych wyników w grupie nieleczonych wcześniej;
- znaczne różnice w zakresie wielkości populacji pacjentów w zaawansowanym stadium TNP (tj. IV FC-WHO) w poszczególnych badaniach, np. Bergot 2014 – 54%, Ogawa 2014 – 26% po stronie interwencji trójlekowej, natomiast w badaniach dotyczących komparatorów: PACES – 7,5%, Barst 2006 – 9%;
- różne okresy obserwacji względem badań dotyczących komparatorów, co uniemożliwiało klarowne zestawienie wyników;
- różne sposoby raportowania punktów końcowych (wartość początkowa i wartość końcowa vs wartość początkowa i średnia zmiana względem niej);
- TRE+BSC
 - nie odnaleziono badań dotyczących jednego z komparatorów, tj. TRE+SIL;
 - w badaniach Simonneau 2002 i Oudiz 2004 pacjenci oprócz TRE mogli otrzymywać terapie standardową, brak informacji ilu bądź jaki odsetek otrzymywał jaki rodzaj terapii standardowej;
 - zgodnie z treścią publikacji Barst 2006, w trakcie badania bosentan został włączony do terapii TRE u 12% pacjentów a sildenafil u 3%;
 - badanie Oudiz 2004 obejmowało wyłącznie subpopulację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym związanym z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD);
 - jedynie w publikacji Sriprasart, 19 na 21 badanych (~90%) otrzymywało TRE+PDE-5i natomiast jest to publikacja dostępna wyłącznie w postaci abstraktu, brak informacji na temat metodyki badania, kryteriów włączenia/wyłączenia, czy charakterystyki pacjentów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku złożono następujące instrumenty 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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

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 oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) w:

- 12 miesięcznym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO.
- 36 miesięcznym horyzoncie czasowym w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO

Świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną. Wnioskowaną technologię porównano z:

- terapią dwulekową (EPO + PDE-5i) w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO;
- z terapię dwulekową opartą na (EPO + PDE-5i) oraz na (TRE + PDE-5i) w populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO.

W przypadku analizy w rocznym horyzoncie czasowym (populacja pacjentów wcześniej leczonych) dyskontowanie nie zostało uwzględnione, natomiast dla analizy w 32 miesięcznym horyzoncie czasowym (populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych) przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- Koszty epoprostenolu,
- Koszty innych substancji czynnych dostępnych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP w Polsce (sildenafil, bosentan, ambrisentan, macytentan, treprostynil),
- Koszty hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu,
- Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia oraz dostosowaniem dawki leków (epoprostenol, treprostynil),
- Koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych (epoprostenol, treprostynil),
- Koszty leczenia posocznicy (epoprostenol).

Zgodnie z wynikami analizy stosowanie wnioskowanej terapii jest:

- Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych
 - [redacted] – z RSS;
 - droższe o 314 874 PLN – bez RSS;
- Populacja pacjentów wcześniej leczonych:
 - Względem EPO+PDE-5i:
 - [redacted] droższe o 72 653 PLN – bez RSS;
 - względem TRE+PDE-5i:
 - [redacted] tańsze o 110 293 PLN – bez RSS.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest fakt, że wnioskodawca założył porównywalną skuteczności epoprostenolu skojarzonego z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w porównaniu do treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu w leczeniu TNP nie przedstawiając badań potwierdzających tę tezę. Założenie o takiej samej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, wnioskodawca oparł na braku wiarygodnych dowodów naukowych. W opinii AOTMiT, brak badań porównawczych nie stanowi podstawy do przyjęcia założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Aktualne wytyczne AOTMiT z 2016 r. dopuszczają możliwość przedstawienia analizy minimalizacji kosztów, gdy istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, co oznacza konieczność przedstawienia badań porównawczych zaprojektowanych pod kątem testowania hipotezy równoważności.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca wskazując na częstsze ryzyko wystąpienia posocznicy i innych infekcji związanych z wkłuciem dożylnym u pacjentów stosujących epoprostenol oraz biorąc pod uwagę różne drogi podania ocenianych interwencji (podanie dożylne epoprostenolu vs podanie podskórne treprostynilu) powinien ocenić czy powyższe czynniki mogą mieć wpływ na różnice w użyteczności.

Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej oraz rozważany problem zdrowotny (tzn. wysokie ryzyko powikłań, konieczności wykonania przeszczepu płuc i wysoki odsetek śmierci u pacjentów z IV klasą WHO-FC), wnioskodawca powinien dodatkowo przeprowadzić analizę kosztów-użyteczności. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. „wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej”.

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy kosztów konsekwencji byłoby w pełni uzasadnione, natomiast zastrzeżenia budzi kluczowe założenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy przyjmujące z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna.

Obliczenia własne Agencji

W związku z otrzymaniem kompletnych danych za 2016 r. z NFZ, postanowiono zaktualizować model wnioskodawcy o otrzymane dane dotyczące średniego dziennego zużycia i średniego dziennego kosztu oraz przyjąć alternatywną wartość występowania posocznicy na podstawie danych przedstawionych w analizie klinicznej.

Zgodnie z powyższym w ramach populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych koszt inkrementalny uwzględniający RSS wynosił [redacted] PLN, przede wszystkim przez uwzględnienie w obliczeniach niższej ceny za DDD ambrisentanu.

Natomiast w przypadku populacji pacjentów wcześniej leczonych koszt inkrementalny uwzględniający RSS wynosił:

- dla porównania terapii EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i [redacted];
- dla porównania terapii EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5 – [redacted]

przede wszystkim przez uwzględnienie w obliczeniach niższej ceny za DDD ambrisentanu.

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. z 2016 r., poz. 1536 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.

Wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił randomizowanych badań wskazujących przewagę omawianej technologii nad refundowanym komparatorem, wobec czego zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

Wnioskodawca nie przedstawił ceny zbytu netto produktu Veletri, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (EPO+SIL), jest równa zero. W analizie ekonomicznej została zamieszczona informacja, że „brak różnicy kosztów pomiędzy interwencją a komparatorem zostanie osiągnięty jeżeli koszt ERA = 0,00 PLN, tj. cena zbytu netto każdego z produktów zawierających ERA musi być równa 0,00 PLN”.

Populacja pacjentów wcześniej leczonych

Nie przedstawiono ceny zbytu netto produktu leczniczego Veletri, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej (EPO+SIL, TRE+SIL) wskazując, że zrównanie współczynników koszt/efekt nastąpi gdy cena zbytu netto każdego z produktów zawierających ERA będzie równa 0,00 PLN.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Veletri, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (TRE+SIL), jest równa zero wynosi:

- Veletri 0,5 mg:
 - [redacted] PLN – z RSS;
 - 237,15 PLN – bez RSS;
- Veletri 1,5 mg:
 - [redacted] PLN – z RSS;
 - 711,45 PLN – bez RSS.

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.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego w 2 letnim horyzoncie czasowym. Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent). Liczebność populacji docelowej została wyznaczona na: 28 w 1. roku, 24 w 2. roku.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu,
- koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia oraz dostosowaniem dawki leków (epoprostenol, treprostynil),
- koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych,
- koszty leczenia posocznicy (epoprostenol).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wnioskowana technologia spowoduje zwiększenie wydatków o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - w 1. roku – 704 276 PLN;
 - w 2. roku – 991 914 PLN;
- z uwzględnieniem RSS:
 - w 1. roku – [REDACTED];
 - w 2. roku – [REDACTED]

Zwiększenie wydatków po uwzględnieniu RSS wynika z faktu, że koszty substancji czynnych (w wariantcie RSS) oszacowano w oparciu o komunikat DGL NFZ. Natomiast wariant nie uwzględniający RSS oszacowany był na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Ograniczenia analizy

Największym ograniczeniem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę wynika z braku możliwości weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę danych opartych na oszacowaniu eksperta, a zwłaszcza poufnych danych odnoszących się do oszacowania populacji z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu (szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że stanowi ona [REDACTED] rocznej łącznej oszacowanej wielkości populacji). Analiza danych NFZ wykazała, że w 2016 r. skojarzoną terapię EPO + SIL stosowano u 24 pacjentów, jednakże ze względu na brak danych dotyczących skuteczności terapii i stosunkowy krótki czas funkcjonowania programu lekowego obejmującego refundację epoprostenolu, nie jest możliwe wskazanie raportowanych przez NFZ pacjentów z niezadawalającym efektem leczenia połączenia EPO + SIL. Możliwość wykorzystania danych przekazanych przez NFZ do weryfikacji oszacowań wnioskodawcy jest ponadto ograniczona ze względu na brak wyszczególnienia klas czynnościowych u raportowanych pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED] Dodatkowo ze względu na ograniczenia

analizy klinicznej dobrym rozwiązaniem wydaje się zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka opartego o efekty zdrowotne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany program lekowy, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, stanie się trzecim programem dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Wnioskowany program zakłada leczenie terapią skojarzoną, na którą składają się substancje finansowane zarówno w ramach programu B.68 jak i B.31.

W związku z tym, pewne zapisy obecnych programów mogą mieć potencjalny wpływ na leczenie w ramach wnioskowanego programu i odwrotnie. Dla przykładu: wątpliwości budzi pkt. 6 kryteriów włączenia „w przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikające z działań ubocznych związanych z jednym z trzech stosowanych w programie leków, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu dwóch pozostałych”. Oznacza to, że pacjent, który nie może stosować ERA będzie miał możliwość w ramach wnioskowanego programu być leczonym schematem EPO+SIL, który jest już finansowany w ramach programu B.68 albo w przypadku działań ubocznych związanych z epoprostenolem pacjent mógłby być leczony SIL+ERA – ten schemat również jest możliwy w ramach obowiązującego programu B.68. W związku z powyższym rodzi się pytanie, w którym programie pacjent powinien być w takiej sytuacji leczony. Agencja pragnie zaznaczyć, iż istnieje potrzeba ujednoczenia programów lekowych dotyczących leczenia TNP.

Ponadto, W programie lekowym B.68 pkt. 2.1 „Kryteria kwalifikacji do zastosowania terapii skojarzonej u dzieci od 1. do 17. roku życia” daje możliwość zastosowania sildenafilu w skojarzeniu z każdą inną substancją czynną wymienioną w programach lekowych dot. TNP w populacji pediatrycznej. Z w chwilą wejścia nowego programu lekowego dla terapii trójlekowej w TNP, przytoczony powyżej pkt. 2.1 może skutkować rozszerzeniem terapii trójlekowej na populację pediatryczną.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach racjonalizacji wydatków zaproponowano działania prowadzące do wzrostu sprzedaży najtańszych refundowanych preparatów, w szczególności tych, których cena detaliczna za DDD jest niższa, niż preparatu będącego podstawą limitu w danej grupie limitowej.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne:

- European Society of Cardiology/ European Respiratory Society (ESC/ERS) 2015;
- American College of Cardiology (ACC) 2015;
- American College of Chest Physician (ACCP) 2014.

Wszystkie wytyczne zalecają terapię epoprostenolem u w/w pacjentów zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej. Zgodnie z algorytmem europejskich wytycznych (ESC/ERS 2015), zaleca się aby pacjenci wysokiego ryzyka rozpoczęli leczenie od terapii skojarzonej z analogiem prostacykliny i.v. (do tej grupy należy epoprostenol i treprostinil), a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie należy dodać kolejny lek. Terapia skojarzona trójlekowa powinna być zastosowana u pacjentów z IV FC-WHO, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenia w ogóle lub gdy była ona niezadowalająca. Wytyczne europejskie wskazują także na obiecujące wyniki badania pilotażowego na temat skuteczności leczenia skojarzonego 3 leków.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Veletri jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Belgia, Czechy, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Portugalia, Wielka Brytania. W każdym z nich poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 2 krajach, tj. w Belgii i Luksemburgu lekarz orzecznik wydaje zezwolenie na refundację na okres 12 miesięcy. W większości rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.06.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.123.2017.JC; PLR.4600.122.2017.JC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 0,5 mg; 1 fiol. po 0,5 m; kod EAN 5909991089085; Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 1,5 mg; 1 fiol. po 1,5 m; kod EAN 5909991089092 w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny” 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 94/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Veletri (epoprostenol) kod EAN: 5909991089085, w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 95/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Veletri (epoprostenol) kod EAN: 5909991089092, w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Veletri (epoprostenol) kod EAN: 5909991089085, w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Veletri (epoprostenol) kod EAN: 590999108909, w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”
3. Raport nr OT.4351.23.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku VELETRI (epoprostenol) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”
Analiza weryfikacyjna