

Warszawa, 29.03.2018 r.

Wnioskodawca:

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Beranger
75003 Paryż, Francja

reprezentowany przez:

Marta Ranosz
Komtur Polska Sp. z o.o.
ul. Puławska 405a
02-801 Warszawa

Do:

Szanowny Pan prof. dr hab. Łukasz Szumowski
Minister Zdrowia
ul. Miodowa 15, 00-952 Warszawa

Dot. pisma z 23 lutego 2018 r., sygn. OT.4330.5.2018.AKa.JW.3

STANOWISKO WNIOSKODAWCY

Działając w imieniu Laboratoire HRA Pharma z siedzibą w Paryżu (dalej: „**Wnioskodawca**”), w odpowiedzi na pismo Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 23 lutego 2018 r. (dalej: „**Pismo AOTMiT**”) informujące o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Ketoconazole HRA, Ketoconazolom, tabletki, 200 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909991228811**, we wskazaniu: w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat

względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r., poz. 388) (dalej: „**Rozporządzenie MZ**”), pragnę podkreślić, że **Ketoconazole Hasco nie może stanowić komparatora w postępowaniu o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Ketoconazole HRA ze względów wyjaśnionych poniżej.** W związku z tym zarzut nieuwzględnienia w ramach analizy klinicznej i analizy ekonomicznej produktu leczniczego Ketoconazole Hasco jest nieuzasadniony.

UZASADNIENIE

W otrzymanym przez Wnioskodawcę Piśmie AOTMiT wskazano, że w analizach przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ketoconazole HRA stwierdzono niezgodności z Rozporządzeniem MZ, w szczególności w związku z nieuwzględnieniem we wspomnianych analizach produktu leczniczego Ketoconazole Hasco jako komparatora dla wnioskowanej terapii.

Przedstawione w Piśmie AOTMiT stanowisko jest nieprawidłowe, albowiem produkt leczniczy Ketoconazole Hasco nie może stanowić komparatora dla Ketoconazole HRA, co wynika przede wszystkim z faktu, że produkt leczniczy Ketoconazole Hasco nie może być legalnie wprowadzany do obrotu we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat, a refundacja tego produktu *off-label* narusza obowiązujące przepisy prawa europejskiego.

W dniu **11 października 2013 r.** Komisja Europejska w drodze Decyzji Wykonawczej C (2013) 6865 dotyczącej, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi do stosowania doustnego zawierających substancję czynną „ketokonazol” (dalej: „**Decyzja Komisji**”) nakazała Państwom Członkowskim zawieszenie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi. Było to związane ze stwierdzeniem niekorzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla ketokonazolu stosowanego doustnie u ludzi we wskazaniu leczenia zakażeń grzybiczych.

Dowód: Decyzja Wykonawcza Komisji Europejskiej C (2013) 6865 z dnia 11 października 2013 r. dotycząca, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi do stosowania doustnego zawierających substancję czynną „ketokonazol” wraz z załącznikami (jako **Załącznik nr 1**)

Komunikat Europejskiej Agencji ds. Leków z dnia 11 października 2013 r. nr EMA/584237/2013 – „Zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla doustnego ketokonazolu” (jako **Załącznik nr 2**)

W dniu **18 października 2013 r.**, w wykonaniu Decyzji Komisji, na wniosek Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej: „**URPL**”), Główny Inspektor Farmaceutyczny (dalej: „**GIF**”) podjął cztery decyzje dotyczące produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi, zakazujące wprowadzania ich do obrotu oraz wstrzymujące te produkty w obrocie. Jednym z produktów był Ketoconazole Hasco, podmiot odpowiedzialny: HASCO-LEK.

Dowód: Decyzja GIF z dnia 18 października 2013 r. Nr 39/ZW/2013 (GIF-N-ZJP-4360/39/MK/13) zakazująca wprowadzania do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco (Ketoconazolium), tabletki, 200mg, podmiot odpowiedzialny: HASCO-LEK (jako **Załącznik nr 3**)

Decyzja GIF z dnia 18 października 2013 r. Nr 20/WS/2013 (GIF-N-ZJP-4340/20/MK/13) wstrzymująca w obrocie produkt leczniczy Ketoconazole Hasco (Ketoconazolium), tabletki, 200mg, podmiot odpowiedzialny: HASCO-LEK (jako **Załącznik nr 4**)

Należy zauważyć, że w owym czasie prawo polskie nie przewidywało instytucji zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Stąd Prezes URPL zainicjował podjęcie działań najbliższych w skutkach instytucji zawieszenia postanowienia na dopuszczenie do obrotu, tj. art. 121a ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (j.t. Dz. U. z 2008 r., nr 45, poz. 271 z późn. zm.).

W dniu **28 listopada 2013 r.**, na wniosek Ministra Zdrowia, GIF uchylił swoją decyzję wstrzymującą w obrocie Ketoconazole Hasco. W uzasadnieniu decyzji GIF podał, że przyczyną ich uchylenia jest niepozbawianie możliwości leczenia pacjentów z zespołem Cushinga.

Dowód: Decyzja z dnia 28 listopada 2013 r. Nr 6/D/2013 (GIF-N-ZJP-4340/20-2/ES/13) uchylająca decyzję Nr 20/WS/2013 z dnia 18 października 2013 r. wstrzymującą w obrocie na terenie całego kraju produkt leczniczy Ketoconazole Hasco (Ketoconazolium), tabletki, 200 mg wszystkie serie, podmiot odpowiedzialny: HA-SCO-LEK (jako **Załącznik nr 5**)

W dniu **19 listopada 2014 r.** Wnioskodawca uzyskał dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Ketoconazole HRA, który jest produktem leczniczym zawierającym ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi dla wskazania zespół Cushinga. Jest to tzw. pozwolenie centralne, wydawane przez Komisję Europejską na podstawie Rozporządzenia Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (dalej: „**Rozporządzenie Nr 726/2004**”).

Do dnia 19 listopada 2014 r., tj. do dnia dopuszczenia do obrotu Ketoconazole HRA, w Unii Europejskiej nie było produktu leczniczego zawierającego substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi zarejestrowanego we wskazaniu zespół Cushinga. Wszystkie leki zawierające ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi, w tym Ketoconazole Hasco, były zarejestrowane dla wskazania leczenia zakażeń grzybiczych.

Na dzień dopuszczenia do obrotu Ketoconazole HRA potwierdzono również jego oznaczenie jako sierociego produktu leczniczego. W konsekwencji, zgodnie z art. 8 ust.1 Rozporządzenia (WE) Nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz.U. L 18 z 22.12.2000 ze zm.) (dalej: „**Rozporządzenie 141/2000**”), Skarżącej przysługuje na terenie Unii Europejskiej 10-letnia wyłączność rynkowa dla Ketoconazole HRA we wskazaniu zespół Cushinga.

W dniu **8 czerwca 2015 r.** GIF wydał, na wniosek Ministra Zdrowia, decyzję o sygn. GIF-N-ZJP-4360/39-2/ES/13, uchylającą decyzję z dnia 18 października 2013 r. Nr 39/ZW/2013 zakazującą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco. W uzasadnieniu decyzji GIF podał, że decyzja ta wydana jest „*z uwagi na zagrożenie zdrowia publicznego przejawiające się w brak u dostępu do ww. produkt leczniczego dla pacjentów leczonych z powodu Zespołu Cushinga*” oraz, powołując się na zalecenia Europejskiej Agencji Leków, „*zgodnie z którymi właściwe organy państw członkowskich mogą udostępniać przedmiotowy produkt leczniczy aby nie pozbawiać możliwości leczenia pacjentów z rozpoznany Zespołem Cushinga*”.

W oparciu o powyższą decyzję podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Ketoconazole Hasco ponowił jego wprowadzanie do obrotu. W związku z naruszeniem przysługującego Wnioskodawcy okresu wyłączności rynkowej od decyzji tej Wnioskodawca złożył wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy, a następnie skargę do Wojewódzkiego Sadu Administracyjnego w Warszawie, który orzekł o uchyleniu zaskarżonej decyzji GIF.

W dniu **21 marca 2016 r.** Prezes URPL wydał ostateczną decyzję o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Ketoconazole Hasco.

Dowód: Decyzja z dnia 21 marca 2016 r. Nr UZ/DZL/0001/16 utrzymująca w mocy decyzję Prezesa URPL nr ZRR/DZL/001/2015 z dnia 2 listopada 2015 r. o zawieszeniu ważności pozwolenia nr 10454 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco, Ketoconazolium, tabletki, 200 mg (jako **Załącznik nr 6**)

Zgodnie z art. 33 ust. 1d Prawa farmaceutycznego podmiot odpowiedzialny, w stosunku do którego Prezes URPL wydał decyzję o zawieszeniu ważności pozwolenia, nie może wprowadzać do obrotu produktu leczniczego objętego tym pozwoleniem. Decyzja Prezesa URPL nie rozwiązała jednak problemu pozostawiania w obrocie opakowań Ketoconazole Hasco wprowadzonych przez podmiot odpowiedzialny dla tego leku na podstawie naruszającej prawo decyzji GIF z dnia 8 czerwca 2015 r.

Zgodnie z wiedzą Wnioskodawcy w okresie 8 czerwca 2015 r. – 21 marca 2016 r. podmiot odpowiedzialny dla Ketoconazole Hasco wprowadził do obrotu pewną ilość opakowań tego produktu, które mogą znajdować się na rynku do dnia upływu okresu ich ważności. Okres ważności wprowadzonych opakowań produktu leczniczego Ketoconazole Hasco wygaśnie na przełomie czerwca i lipca b.r. Żadne kolejne opakowania Ketoconazole Hasco – w związku z decyzją Prezesa URPL z 21 marca 2016 r. – nie będą mogły być jednak wprowadzane do obrotu, a Ketoconazole HRA będzie jedynym dostępnym na rynku produktem leczniczym zawierającym ketokonazol do stosowania w leczeniu choroby Cushinga.

W tym miejscu wyjaśniam, że niezgodne z przepisami europejskimi (gdyż naruszające wyłączność rynkową Wnioskodawcy oraz sprzeczne z wytycznymi Komisji Europejskiej) wprowadzenie do obrotu nowych opakowań Ketoconazole Hasco w okresie 8 czerwca 2015 r. – 21 marca 2016 r. doprowadziło do wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją tego produktu. W konsekwencji podniesionych wyżej kwestii decyzja ta rażąco narusza jednak obowiązujące przepisy prawa, gdyż w szczególności:

1. Ketoconazole Hasco nie jest produktem leczniczym niezbędnym dla ratowania życia i zdrowia pacjentów cierpiących na zespół Cushinga, czego wymaga art. 40 ust. 1 UoR.
2. Nie zachodzą przesłanki wykorzystywania Ketoconazole Hasco, tj. leku stanowiącego zagrożenie dla zdrowia publicznego, którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało zawieszono, w celu leczenia chorych z zespołem Cushinga na podstawie art. 121a ust. 1 Prawa farmaceutycznego.
3. Utrzymywanie refundacji dla Ketoconazole Hasco naraża bezpieczeństwo pacjentów, a także niepotrzebnie naraża państwo polskie oraz lekarzy przepisujących ten produkt leczniczy na odpowiedzialność cywilną, karną oraz dyscyplinarną.
4. Utrzymywanie refundacji dla Ketoconazole Hasco podważa fundamentalne zasady, na których opiera się rynek produktów leczniczych w Polsce, m.in. poprzez dotowanie producenta leku o zwiększonym ryzyku stosowania, który nie ponosi żadnych kosztów związanych z zapewnieniem bezpieczeństwa pacjentom ani żadnej odpowiedzialności w przypadku wyrządzenia przez ten produkt szkody, otrzymuje zaś zyski z takiej dotowanej sprzedaży.
5. **Utrzymywanie refundacji dla Ketoconazole Hasco stanowi naruszenie obowiązujących Ministra Zdrowia przepisów prawa europejskiego, tj. Rozporządzenia 141/2000, na mocy którego Minister Zdrowia jest zobowiązany zapewnić skuteczność wyłączności rynkowej znajdującemu się w obrocie w Polsce sierocemu produktowi leczniczemu Ketoconazole HRA.**

W związku z tym że produkt leczniczy Ketoconazole Hasco nie może być legalnie wprowadzany do obrotu (a od upływu okresu ważności opakowań produktu wprowadzonych do obrotu w okresie 8 czerwca 2015 r. – 21 marca 2016 r. w ogóle nie będzie mógł pozostawać w obrocie), jak również mając na uwadze fakt, że decyzja Ministra Zdrowia o jego refundacji,

która sama rażąco narusza obowiązujące przepisy prawa, nie legalizuje obrotu tym produktem, nie ma uzasadnionych podstaw dla przyjęcia produktu leczniczego Ketoconazole Hasco jako komparatora Ketoconazole HRA.

DODATKOWE WYJAŚNIENIA

W tabeli poniżej zestawiono dodatkowe wyjaśnienia Wnioskodawcy do uwag wyrażonych w Piśmie AOTMiT.

Uwaga AOTMiT	Odpowiedź Wnioskodawcy
<p>1. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w analizie nie wskazano, że aktualną praktyką kliniczną jest stosowanie leku Ketoconazole Hasco. Ponadto opis komparatora „standardowe leczenie wspomagające” uznano za niewystarczający. Nie jest jasne jakie technologie rozumiane są jako „środki farmakologiczne, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje oraz leczenie w oddziałach ratunkowych” oraz w jakim zakresie podlegają one refundacji w Polsce.</p>	<p>Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym powyżej Ketoconazole Hasco nie powinien być traktowany jako komparator.</p> <p>W zakresie dotyczącym aktualnej praktyki klinicznej, prosimy o przyjęcie następującego wyjaśnienia. W odnalezionych wytycznych (patrz APD rozdz. 2.1.6) nie określono sposobu standardowego leczenia wspomagającego w zespole Cushinga, co może wynikać z niskiej częstości występowania choroby i dużej niejednorodności leczenia pacjentów. W wytycznych Endocrine Society z 2015 roku rekomenduje się leczenie schorzeń i stanów współistniejących z zespołem Cushinga, tj. czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, osteoporoza oraz objawy psychiczne u wszystkich pacjentów z zespołem Cushinga przez całe życie aż do wyleczenia (ES 2015). W leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu zespołu Cushinga za leki z wyboru uważa się diuretyki tiazydowe, ACEI i blokery kanału wapniowego (Szczeklik 2016).</p> <p>Spośród interwencji stosowanych w leczeniu schorzeń i stanów współistniejących u chorych z zespołem Cushinga środki farmakologiczne finansowane są zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ marzec-kwiecień 2018 r.), wizyty ambulatoryjne i leczenie w oddziałach ratunkowych - zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ, natomiast hospitalizacje – w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.</p>
<p>2. AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: strategia wyszukiwania powinna umożliwiać odnalezienie badań dotyczących pacjentów z zespołem Cushinga, u których stosowano standardową opiekę wspomagającą, która stanowi wg wnioskodawcy interwencję opcjonalną względem ketokonazolu: „(...) najwłaściwszym komparatorem dla preparatu Ketoconazole HRA jest najlepsza opieka wspomagająca, gdyż obecnie substancje: pasyreotyd oraz metyrapon nie są refundowane (...)”</p>	<p>W konstrukcji strategii wyszukiwania nie uwzględniono zapytań dotyczących standardowego leczenia wspomagającego, przyjmując założenie, że będzie stanowiło punkt odniesienia w badaniach porównawczych z aktywną terapią i tym samym zostanie zidentyfikowane w ramach zapytań dla aktywnych terapii (ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu).</p>
<p>3. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia</p>	<p>Źródła finansowania badania przedstawiono w rozdz. 4.2.1 Analizy klinicznej (Tab 12, str. 39). W aneksie załączonym do pisma [7] przedstawiono zestawienie danych dotyczących m.in. udziału</p>

<p>wskazania źródeł finansowania badania (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p>	<p>sponsora, rodzaju analizy i testowanej hipotezy w badaniach włączonych do analizy.</p>
<p>4. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych, nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: przedłożona analiza ekonomiczna zawiera porównanie do BSC, metyraponu, pasyreotydu. Podstawowym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest jednak bezsprzecznie Ketoconazole Hasco, zaś odpowiednią techniką analityczną dla porównania Ketoconazole HRA vs. Ketoconazole Hasco jest analiza minimalizacji kosztów. W związku z powyższym nie spełnione zostały również następujące zapisy rozporządzenia: § 5 ust. 1 pkt 2, ust. 2 pkt 1, 5, 6 i 7 oraz ust. 3 i 4.</p>	<p>Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym powyżej Ketoconazole Hasco nie powinien być traktowany jako komparator.</p>
<p>5. Biorąc pod uwagę wystąpienie 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, brak jest w analizie ekonomicznej oszacowania ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz refundowanego komparatora, a także kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 1, 2, 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych wskazujących na wyższość technologii wnioskowanej nad porównywanymi terapiami, w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wartości ceny zbytu netto obliczonej zgodnie z zapisami ww. artykułu ustawy o refundacji, tj. nie przedstawiono ceny zbytu netto wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania leku Ketoconazole HRA jest równy kosztowi stosowania leku Ketoconazole Hasco.</p>	<p>Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym powyżej Ketoconazole Hasco nie powinien być traktowany jako komparator. W analizie przedstawiono ceny zbytu netto wnioskowanego leku, przy których koszt stosowania Ketoconazole HRA jest równy kosztowi stosowania komparatorów, tj. BSC, pasyreotydu oraz metyraponu.</p>
<p>6. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę zostały przeprowadzone w oparciu o dane refundacyjne z 2016</p>	<p>Dane populacyjne dotyczące liczby pacjentolat terapii w zespole Cushinga oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ z okresu luty 2016 r. - wrzesień 2017 r., a zatem wykorzystując również dane najbardziej aktualne na dzień złożenia dokumentacji refundacyjnej. Zdecydowano się wykorzystać dane z dłuższego okresu, aby zniwelować prawdopodobne krótkofalowe zmiany w sprzedaży leku. Sprzedaż Ketoconazole Hasco wg danych refundacyjnych cały czas była nieunormowana, dlatego wykorzystanie jak najdłuższego</p>

<p>r., mimo dostępu do bardziej aktualnych danych. Podejście wnioskodawcy nie zostało uzasadnione.</p>	<p>okresu do oszacowania średniej miesięcznej sprzedaży wydaje się najbardziej prawidłowym podejściem.</p>
<p>7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w scenariuszu istniejącym w analizie podstawowej nie uwzględniono rocznych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Błędem jest przyjęcie założenia o braku terapii refundowanej w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga. Jak sam wnioskodawca zauważył, Ketoconazole Hasco jest obecnie jedynym refundowanym lekiem we wnioskowanym wskazaniu i stanowi aktualną praktykę kliniczną, a zgodnie z najbardziej aktualnym projektem Obwieszczenia MZ z dn. 20 lutego 2018 roku została wydana kolejna pozytywna decyzja o objęciu refundacją tego leku (okres obowiązywania decyzji – 3 lata).</p> <p>Ponadto wnioskodawca założył w analizie wpływu na budżet, że z rynku wycofany zostanie produkt Ketoconazole Hasco, lecz w scenariuszu istniejącym nie uwzględniono kosztów terapii wspomagającej, która wg wnioskodawcy będzie w takiej sytuacji technologią alternatywną dla wnioskowanej. W opinii Agencji taki wariant oszacowań należy uwzględnić jako dodatkowy.</p>	<p>Zgodnie ze stanem prawnym przedstawionym powyżej, w momencie podjęcia decyzji o refundacji preparatu Ketoconazole HRA nie powinno być dostępnych innych refundowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu. Z tego względu przyjęta metodyka analizy jest prawidłowa. Dodatkowo należy zaznaczyć, że przyjęte założenia są najbardziej konserwatywnymi założeniami z możliwych — w analizie bowiem przyjęto, że w scenariuszu istniejącym płatnik nie ponosi kosztów na refundację leków w zespole Cushinga. Założenie to przyjęto ze względu na trudne do oszacowania koszty ponoszone przez płatnika na najlepszą opiekę wspomagającą (brak jest jednoznacznych danych na temat procedur/leków stosowanych w opiece wspomagającej – por. odpowiedź na pytanie 1).</p>
<p>Komentarz nr 1. Biorąc pod uwagę niepewność dotyczącą utworzenia nowej, osobnej grupy limitowej dla ocenianej technologii, w opinii Agencji zasadne wydaje się przedstawienie dodatkowego scenariusza w którym Ketoconazole HRA jest włączony do istniejącej grupy limitowej (109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne imidazolu – ketokonazol).</p>	<p>Na podstawie analizy stanu prawnego przyjęto założenie, że preparat Ketoconazole Hasco zostanie wycofany z polskiego rynku, w analizie konieczne było założenie o utworzeniu nowej grupy limitowej.</p>
<p>Komentarz nr 2. W związku z licznymi wątpliwościami dotyczącymi obecności na rynku leków zawierających substancje czynne metyrapon oraz pazyreotyd stosowanych przez pacjentów z zespołem Cushinga, a tym samym uwzględnienia ich jako potencjalne</p>	<p>Ponieważ obecnie pasyreotyd i metyrapon nie są refundowane we wskazaniu: leczenie pacjentów z zespołem Cushinga, należy przyjąć, że ich sprzedaż w tym wskazaniu jest bardzo niska. Przybliżając sprzedaż produktów można założyć, że w przypadku objęcia leków refundacją, pasyreotyd przeje-</p>

<p>komparatory dla leku Ketoconazole HRA proszę o przedstawienie danych sprzedażowych dla tych produktów w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>nie najmniejsze udziały, ponieważ może być stosowany jedynie u pacjentów z chorobą Cushinga. Najprawdopodobniej jednak również metyrapon uzyskałby niższą sprzedaż niż ketokonazol — można przypuszczać, że lekarze i pacjenci będą preferowali pozostanie przy tej samej, działającej terapii (obecnie wszyscy pacjenci stosują ketokonazol w leczeniu zespołu Cushinga).</p>
<p>Komentarz nr 3. Z uwagi na fakt, że wskazana w analizach standardowa opieka wspomagająca (BSC – ang. <i>best supportive care</i>) stanowi komparator dodatkowy dla Ketoconazole HRA, zaś w analizie klinicznej nie przedstawiono porównania skuteczności tych interwencji, techniką analityczną właściwą dla porównania tych technologii jest analiza kosztów konsekwencji, nie zaś technika użyteczności kosztów. Analiza konsekwencji kosztów porównująca wnioskowany lek z BSC stanowić powinna dodatkowy wariant analizy ekonomicznej, do analizy minimalizacji kosztów względem Ketoconazole Hasco.</p>	<p>Wg Wytycznych AOTMiT z sierpnia 2016 r.: <i>„Analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:</i> – <i>braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (ang. quality adjusted life years; lata życia skorygowane o jakość), LY (ang. life years, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;</i> – <i>gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);</i> – <i>zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.</i> <i>Wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej.”</i> W tym przypadku analizę ekonomiczną można zatem ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów. Jednak w analizie użyteczności-kosztów zestawiono wyniki zdrowotne w postaci QALY oraz koszty poszczególnych ramion analizy. Należy zauważyć, że wytyczne nie wskazują jednoznacznie na konieczność/wyższość zastosowania analizy konsekwencji kosztów w danym przypadku.</p>
<p>Komentarz nr 4. Proszę również o dołączenie wszelkich dodatkowych nieopublikowanych danych i informacji wykorzystanych w analizach, w tym publikacji określonej w AE jako ERCUSYN 2014, w celu umożliwienia ich weryfikacji.</p>	<p>Dane przesyłamy w załączeniu (Core Value Dossier Mar 2015).</p>

Z wyrazami szacunku,

Załączniki:

1. Decyzja Wykonawcza Komisji Europejskiej C (2013) 6865 z dnia 11 października 2013 r. dotycząca, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi do stosowania doustnego zawierających substancję czynną „ketokonazol” wraz z załącznikami
2. Komunikat Europejskiej Agencji ds. Leków z dnia 11 października 2013 r. nr EMA/584237/2013 – „Zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla doustnego ketokonazolu”
3. Decyzja GIF z dnia 18 października 2013 r. Nr 39/ZW/2013 (GIF-N-ZJP-4360/39/MK/13) zakazująca wprowadzania do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco (Ketoconazolium), tabletki, 200mg, podmiot odpowiedzialny: HASCO-LEK
4. Decyzja GIF z dnia 18 października 2013 r. Nr 20/WS/2013 (GIF-N-ZJP-4340/20/MK/13) wstrzymująca w obrocie produkt leczniczy Ketoconazole Hasco (Ketoconazolium), tabletki, 200mg, podmiot odpowiedzialny: HASCO-LEK
5. Decyzja z dnia 28 listopada 2013 r. Nr 6/D/2013 (GIF-N-ZJP-4340/20-2/ES/13) uchylająca decyzję Nr 20/WS/2013 z dnia 18 października 2013 r. wstrzymującą w obrocie na terenie całego kraju produkt leczniczy Ketoconazole Hasco (Ketoconazolium), tabletki, 200 mg wszystkie serie, podmiot odpowiedzialny: HASCO-LEK
6. Decyzja z dnia 21 marca 2016 r. Nr UZ/DZL/0001/16 utrzymująca w mocy decyzję Prezesa URPL nr ZRR/DZL/001/2015 z dnia 2 listopada 2015 r. o zawieszeniu ważności pozwolenia nr 10454 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco, Ketoconazolium, tabletki, 200 mg
7. Aneks do uwagi nr 3.
8. KETOCONAZOLE HRA™ (ketoconazole). Cushing's Syndrome. Core Value Dossier. Raport z danymi z badania ERCUSYN (dane niepublikowane).

Bibliografia:

- ES 2015 Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2807-31.
- Obwieszczenie MZ marzec-kwiecień 2018 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-lutego-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2018/> [dostęp 13.03.2018 r.]
- Szczeklik 2016 Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.