



KRKA Polska Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa

Warszawa, dnia 25.04.2018 r

Szanowny Pan
dr. n. med. Roman Topór - Mądry
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Krasickiego 26
02-611 Warszawa

Dotyczy pisma znak: OT.4330.6.2018.AKa.JW.4

W odpowiedzi na przedmiotowe pismo, przedstawiam ustosunkowanie się do uwag określonych jako niezgodność 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.2012.388).

ODPOWIEDZI NA UWAGI ODNOSZĄCE SIĘ DO ANALIZY KLINICZNEJ

UWAGA I.1

AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ

W ramach odpowiedzi na wyżej wymienioną (ww.) uwagę dokonano aktualizacji odpowiednich fragmentów dokumentu analizy problemu decyzyjnego. Należy przy tym zaznaczyć, iż ze względu na brak wskaźników epidemiologicznych odpowiadających ściśle populacji docelowej analizy, podjęto próbę przedstawienia dostępnych danych możliwie jak najbardziej zbliżonych do populacji docelowej.

UWAGA I.2

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, nie spełnia kryteriów zgodności, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku oraz w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 1 i 2 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ

Z uwagi na ograniczony materiał dowodowy w ramach analiz klinicznej konieczne było przeprowadzenie wnioskowania na grupie pacjentów najbardziej zbliżonej do populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym.

Ograniczenie to zostało zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (patrz: Rozdz. 8. Ograniczenia w Analizie Klinicznej)

UWAGA I.3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ

Nie odnaleziono badań porównujących ocenianą interwencję z technologią opcjonalną. W związku z tym skuteczność ocenianej interwencji analizowano na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego literatury. Na etapie analizy problemu decyzyjnego zdecydowano o poszerzeniu zakresu analizy klinicznej o badania porównujące terapię skojarzoną z poszczególnymi terapiami składowymi, tj. monoterapią walsartanem i rozuwastatyną. Porównanie terapii wielolekowej z poszczególnymi interwencjami składowymi jest podejściem rekomendowanym przez WHO [1] w ramach oceny efektywności klinicznej leczenia skojarzonego, stąd zasadne wydaje się przedstawienie tego rodzaju dowodów w ramach analizy klinicznej dla leku Valarox.

Należy również zauważyć, iż w przedłożonej analizie klinicznej zaprezentowano także wyniki analizy uzupełniającej, której celem była ocena wpływu zastąpienia wielotabletkowej terapii skojarzonej przez terapię jednotabletkową w odniesieniu do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich oraz zwiększenia efektów terapeutycznych u pacjentów z współistniejącym nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią lub z wysokim ryzykiem zdarzeń CV lub ustaloną CVD. Wyniki wskazują, iż interwencja polegająca na jednotabletkowym skojarzeniu leków o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do poprawy czynników wpływających na ryzyko CV, w szczególności połączenie obejmujące substancje o działaniu hipotensyjnym oraz hipolipemizującym, może prowadzić do istotnej poprawy stosowania się chorego do zaleceń lekarskich, a przez to również do uzyskiwania lepszych efektów klinicznych w odniesieniu do kontroli NT oraz stężenia LDL w porównaniu z terapią wielolekową.

UWAGA I.4

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ

Przedłożona analiza kliniczna aktualna jest na dzień złożenia wniosku. Przygotowując opracowanie korzystano z najbardziej aktualnych danych.

Wyniki wymienionego przez analityków Agencji badania 3 fazy (NCT02662894) nie były dostępne na dzień złożenia wniosku. Planowana data zakończenia badania, przytoczona w analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawcy, wytyczona była pierwotnie na maj 2017, jednak uległa zmianie i obecnie koniec badania zaplanowany jest na grudzień 2020 r. (informację o zmianie daty zaktualizowano na stronie *clinicaltrials.gov* 5 stycznia 2018 r.).

ODPOWIEDZI NA UWAGI ODNOSZĄCE SIĘ DO ANALIZY EKONOMICZNEJ

UWAGA II.1

„Biorąc pod uwagę wystąpienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, brak jest w analizie ekonomicznej 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 3 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: w kalkulatorze do analizy ekonomicznej przedstawiono oszacowania cen progowych w oparciu o wskaźniki CUR, wyznaczone na podstawie średniego kosztu komparatorów ważonego udziałami w rynku poszczególnych produktów, nie zaś na podstawie kosztów komparatorów o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, czyli w tym przypadku o najniższym koszcie stosowania. Ponadto należy podkreślić konieczność uwzględnienia tej kwestii w wersji papierowej analizy.”

ODPOWIEDŹ

1. Analizę ekonomiczną oraz wyliczenia dotyczące cen progowych względem CUR przedstawiono na podstawie średniego kosztu komparatorów ważonego udziałami w rynku poszczególnych produktów, by w jak najlepszym stopniu odzwierciedlały realny koszt obecnie dostępnych leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Porównanie opłacalności technologii preparatu Valarox wyłącznie z najtańszymi opakowaniami leków, których sprzedaż wolumenu stanowi marginalny udział na rynku może wiązać się z niewłaściwym wnioskowaniem.
2. Zgodnie z życzeniem Agencji analizę ekonomiczną w wersji papierowej zaktualizowano o ceny progowe względem CUR względem najtańszego dostępnego preparatu (Aneks A.3). Ponadto w dokumencie zamieszczone zostały analogiczne oszacowania względem kosztów leczenia przy uwzględnieniu średniej ceny odpowiednich preparatów (rozdział 4.1).

ODPOWIEDZI NA UWAGI ODNOSZĄCE SIĘ DO ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

UWAGA III.1

„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: w analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego związanych z leczeniem populacji docelowej”

ODPOWIEDŹ

1. W analizie wpływu na budżet zamieszczone zostały powyższe oszacowania w rozdziale 1.4 dokumentu pierwotnego. Szczegółowy sposób kalkulacji oraz obliczeń znajduje się również w pliku obliczonym analizy wpływu na budżet na zakładce „Koszty”.

UWAGA III.2

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognoz o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczania podstawy w limitu (§6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono założeń, na podstawie których dokonano wyboru prezentacji leku Valarox, która będzie wyznaczać podstawę limitu w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej. Ponadto, zgodnie z przedłożonymi analizami, podstawę limitu w wariantcie zakładającym utworzenie nowej grupy limitowej wyznacza prezentacja leku Valarox, dla której nie złożono wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, w związku z czym przedstawione oszacowania w zakresie kosztów wnioskowanego leku w scenariuszu istniejącym oraz kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet, jak również wszystkie oszacowania uwzględniające koszty wnioskowanej technologii w analizie ekonomicznej obciążone są błędem”

„Dodatkowo proszę o wyjaśnienie przyjętych zakresów zmienności, tj. + / - 10% wykorzystanych do oszacowania populacji docelowej w ramach analizy wrażliwości.”

ODPOWIEDŹ

2. W dokumencie analizy wpływu na budżet przedstawiono bardziej szczegółowy opis wyboru prezentacji leku Valarox, który wyznaczać będzie podstawę limitu w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej. Dodatkowo, analiza została zaktualizowana w zakresie finalnie uwzględnionych w wniosku refundacyjnym cen prezentacji leku Valarox.
1. Zarówno Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku jak i aktualne Wytocznice HTA w wersji 3.0 opublikowane na stronie Agencji [2] nie określają w sposób jednoznaczny obligatoryjnego sposobu przeprowadzenia analizy wrażliwości. Sposób wyznaczenia populacji docelowej na podstawie danych dotyczących preskrypcji walsartanu i rozuwastyny pochodzących z narzędzia RECEPTOmetr [3], które gromadzi informacje na temat ordynacji leków na poziomie krajowym, wydaje się charakteryzować wysoką dokładnością oszacowań. Z racji braku bardziej

wiarygodnego źródła danych niezbędnego do oszacowania populacji docelowej, zdecydowano się w sposób arbitralny przyjąć zakres zmienności na poziomie 10% dla wyznaczonych oszacowań. W związku z powyższym, testowany w analizie wrażliwości rozrzut wartości dla parametrów określających wielkość populacji docelowej pacjentów w wystarczającym stopniu wydaje się badać niepewność związaną z oszacowaniami oraz wiążących się z tym wydatków.

ODPOWIEDZI NA UWAGI ODNOŚĄCE SIĘ DO ANALIZY EKONOMICZNEJ I ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

UWAGA IV.1

„Z uwagi na wykorzystanie w analizach ceny prezentacji leku Valarox 80 mg + 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991305079 odmiennej niż deklarowana we wniosku, przedstawione oszacowania są nieprawidłowe, co prowadzi do niespełnienia następujących elementów Rozporządzenia: § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a, ust. 3, ust. 4, ust. 6 pkt 1 i 3, ust. 9 pkt 3 oraz § 6 ust. 5, ust. 6 i ust. 7.”

ODPOWIEDŹ

1. Podczas uzupełniania wniosku refundacyjnego nastąpił błąd edytorski w zakresie ceny prezentacji leku Valarox 80 mg + 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991305079. Wniosek został zaktualizowany w dniu 26.04.2018 i jest spójny z przesłanymi analizami w wersji 2.0..

Pozostałe uwagi

UWAGA

Z uwagi na wzrost wydatków z perspektywy wspólnej proszę również o przedstawienie wydatków z perspektywy pacjenta w ramach analizy wpływu na budżet i analizy ekonomicznej.

ODPOWIEDŹ

1. Zarówno Rozporządzenie dotyczące minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy [4], Ustawa Refundacyjna [5], czy Wytyczne HTA [2] nie nakładają obowiązku na przedstawienie wyników z uwzględnieniem perspektywy pacjenta. Zachowując spójność i przejrzystość analiz, w ramach przedstawionych wyników z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów uwzględniono dodatkową subkategorię kosztową dotyczącą wydatków świadczeniobiorców. Szczegółowe dane

dostępne są w zaktualizowanych wersjach analizy wpływu budżet (rozdziały 3.3.2, 3.4.2, 3.5.2 i Aneks A.1.1) oraz analizy ekonomicznej (rozdział 4.1.2 oraz rozdział 5.2).

2.

UWAGA

„Proszę również o dołączenie wszelkich dodatkowych nieopublikowanych danych i informacji wykorzystanych w analizach, w zakresie danych sprzedażowych poszczególnych dawek walsartanu i rozuwastatyny zaimplementowanych z narzędzia RECEPTOmetr i użytych w analizie wpływu na budżet i analizie ekonomicznej”

ODPOWIEDŹ

1. *Na prośbę Agencji ww. dokumenty przesłane zostały razem z zaktualizowanymi wersjami analiz w wersji 2.0*

UWAGA

„Jednocześnie należy wskazać na niezgodności analiz z wytycznymi HTA z 2016 r., w szczególności na brak spójności analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie wyboru komparatora oraz brak informacji o konflikcie interesów ekspertów, których opinie wykorzystano w analizach.”

ODPOWIEDŹ

1. *Niezgodność analiz w zakresie spójności analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet wynikała z omyłkowego załączenia nieaktualnych wersji dokumentów. Przedłożone analizy w wersji 2.0 są zgodne z wytycznymi HTA z 2016 r.*
2. *W trakcie prac nad badaniem ankietowym nie były zbierane informacje w zakresie konfliktu interesu. Jednym z założeń do badania było uzyskanie miarodajnych opinii od najbardziej doświadczonych i uznanych w tej dziedzinie ekspertów klinicznych, zawężenie informacji do osób bez konfliktu interesu mogłoby wiązać się z ograniczeniem możliwości pozyskania informacji od osób opiniotwórczych, mających szeroki wgląd do praktyki klinicznej. Na ten moment nie jesteśmy w stanie potwierdzić pisemnie konfliktu interesów z ekspertami w badaniu.*

Z poważaniem,



Bibliografia:

1. (2002) Secondary prevention of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries through community-based & health service intervention. WHO Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42567/WHO_MPN_CVD_2002.01.pdf?sequence=1.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment),. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
3. Oferta - Doradztwo w ochronie zdrowia - PEX PharmaSequence. Dostęp: <http://www.pexps.pl/oferta.html> (13.11.2017).
4. ROZPORZĄDZENIE 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. (13.11.2017).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (20.9.2017).