

*Uzupełnienie analityków
Instytutu Arcana
do raportu HTA dla produktu
leczniczego Palexia® (tapentadol IR)
w odpowiedzi na
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie
OT.4330.16.2018.AR.11*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Plk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

Uwagi zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

UWAGA AOTMiT:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W analizach pominięto informację o refundacji leku zawierającego tą samą substancję czynną (tapentadolum) co oceniana interwencja, tj. preparatu Palexia retard.

ODPOWIEDŹ INAR:

W załączniku nr 1 zamieszczono informacje dotyczące cen, poziomu i sposobu finansowania wszystkich technologii alternatywnych, jak również dla produktu leczniczego Palexia retard® wskazanego przez AOTMiT. Podane informacje są zgodne z obowiązującym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

UWAGA AOTMiT:

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia):

a. Do AKL włączono badanie Kleinert 2008, w którym nie podano informacji odnośnie do rodzaju stosowanego u pacjentów tapentadolu, w związku z czym nie jest wiadome czy stosowana była forma o przedłużonym czy natychmiastowym uwalnianiu.

ODPOWIEDŹ INAR:

W badaniu Kleinert 2008 [6] nie określono jednoznacznie postaci tapentadolu stosowanego u pacjentów, jednak dostępne są dane, na podstawie których możliwe jest stwierdzenie, iż podawany tapentadol stanowi postać leku o natychmiastowym uwalnianiu. Należą do nich dwa przedstawione w analizie efektywności klinicznej przeglądy systematyczne Matthews 2011 [7] oraz Hartrick 2011 [8] dotyczące tapentadolu stosowanego w leczeniu ostrego bólu. Autorzy przeglądów przedstawiają wyniki dla rozpatrywanych interwencji w badaniu Kleinert 2008 określając tapentadol jako lek w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Podobnie w badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób – Martini 2015 [9], gdzie tapentadol stosowany w badaniu Kleinert 2008 określany jest jako lek w postaci o natychmiastowym działaniu.

Ponadto, badanie Kleinert 2008 ma na celu porównanie efektu analgetycznego leków przeciwbólowych w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego powstałego w wyniku chirurgicznego usunięcia trzonowego zęba mądrości. Biorąc pod uwagę sam rodzaj bólu powstałego w przypadku chirurgicznego usunięcia trzecich zębów trzonowych oraz zapisy dotyczące wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Palexia® - „lek ten jest dedykowany dla pacjentów z bólem ostrym, natomiast w przypadku, gdy pacjent wymaga długotrwałego podawania leku przeciwbólowego należy rozważyć zastosowanie tabletek o przedłużonym działaniu” [1, 2, 3], można uznać, iż to właśnie forma o natychmiastowym uwalnianiu TAP IR, została zastosowana w badaniu Kleinert 2008.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

Publikacja Kleinert 2008 dotyczy próby klinicznej KF5503/04 opisanej szczegółowo w australijskim raporcie oceniającym dla tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu, który w Australii został zarejestrowany pod nazwą „Palexia IR” (m.in. str. 71 i n.) [14].

Przytoczone powyżej informacje stanowią wystarczające uzasadnienie potwierdzające formę tapentadolu, jaka została zastosowana w badaniu Kleinert 2008.

UWAGA AOTMiT

b. Jako jeden z komparatorów wybrano oksykodon ER (o przedłużonym uwalnianiu). Dla schematu pojedynczej dawki przeprowadzono porównanie pośrednie tapentadolu IR i oksykodonu ER, co zostało wytłumaczone brakiem badań bezpośrednio porównujących te interwencje. Jednocześnie uwzględniono badania porównujące tapentadol IR z oksykodonom IR w schemacie wielodawkowym, gdyż nie odnaleziono badań bezpośrednich oraz nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego. Jako uzasadnienie podano informację, iż oksykodon IR oraz oksykodon ER cechuje porównywalna efektywność kliniczna (na podstawie publikacji Sunshine 1996 oraz Etropolski 2011), w związku z powyższym przyjęta w analizie klinicznej metodologia jest niespójna. W opinii Agencji należy sprecyzować kryterium selekcji badań dla komparatora i przyjąć jednolitą metodologię porównań dla komparatorów.

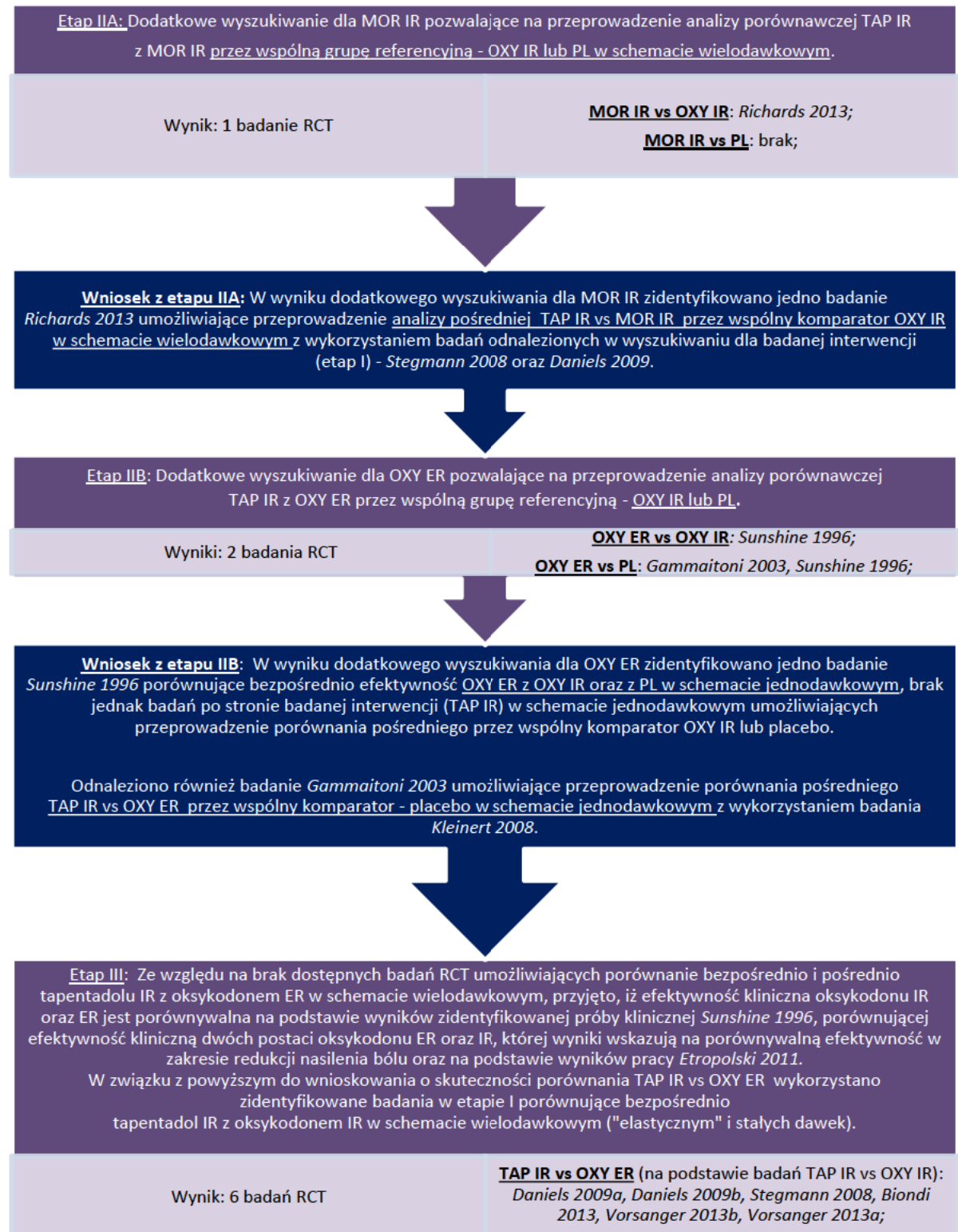
ODPOWIEDŹ INAR:

Poniżej przedstawiono graficznie etapy powstawania analizy efektywności klinicznej dla leku Palexia®. Algorytm postępowania w selekcji oraz włączaniu badań do analizy skuteczności eksperymentalnej i praktycznej jest spójny i zgodny z wytycznymi oceny technologii medycznych zaprezentowanymi na stronie 19 [10].

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11



Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11



RCT – randomizowane badanie kliniczne, TAP IR – tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu, MOR IR – morfina o natychmiastowym uwalnianiu, OXY ER – oksykodon o przedłużonym uwalnianiu; OXY IR – oksykodon o natychmiastowym uwalnianiu; PL – placebo;

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

UWAGA AOTMiT:

3. W AE wnioskodawcy przedstawiono porównanie z komparatorem uśrednionym, będącym uśrednioną praktyką kliniczną uwzględniającą leki posiadające zdecydowaną większość udziałów – morfina IR (MOR IR) tabletki oraz oksykodon ER (OXY ER; tabletki) (AE s. 10). Jest to niezgodne z założeniami dotyczącymi wyboru komparatorów przedstawionymi w APD wnioskodawcy (Rozdz. 4.2), według których morfina IR i oksykodon ER stanowią dwa równorzędne, ale odrębne komparatory dla ocenianej interwencji (decyzja o wyborze dwóch komparatorów, APD Rozdz. 4.2, s. 47) i niespójne z pozostałymi analizami farmakoekonomicznymi. Ze względu na przedstawienie różnych wyników badań klinicznych od obu tych komparatorów, w opinii Agencji wyniki analizy ekonomicznej należy również przedstawić osobno dla porównania z morfina oraz oksykodonem.

W związku z powyższym analizy nie spełniają wymagań określonych przez § 5. ust. 1-10 Rozporządzenia.

ODPOWIEDŹ INAR:

W analizie ekonomicznej uwzględniono refundowane technologie opcjonalne ujęte w każdej z analiz stanowiących załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Palexia®, tj. w analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej oraz analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wobec powyższego w zakresie ujętych technologii opcjonalnych analiza ekonomiczna jest całkowicie zgodna z pozostałymi analizami, a niezrozumiały jest komentarz odnośnie niezgodności z analizą problemu decyzyjnego. W analizie ekonomicznej wyniki przedstawiono dla praktyki klinicznej odzwierciedlającej rzeczywiste udziały komparatorów. Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [15] ani Wytyczne AOTMiT [10] nie zakazują, aby w analizie ekonomicznej technologią opcjonalną była praktyka kliniczna odzwierciedlająca rzeczywiste udziały komparatorów. Rozporządzenie oraz Wytyczne AOTMiT nie zakazują również ujęcia praktyki klinicznej odzwierciedlającej rzeczywiste udziały komparatorów ze względu na formę opisu wyboru komparatorów w analizie problemu decyzyjnego lub ze względu na formę przedstawiania wyników w analizie klinicznej.

Przyjęta w analizie ekonomicznej technologia opcjonalna, będąca polską praktyką kliniczną odzwierciedlającą rzeczywiste udziały komparatorów, pozwala przedstawić rezultaty (zarówno w zakresie kosztów, jak i wyników zdrowotnych) realnie obserwowane w praktyce klinicznej, analogicznie jak ma to miejsce w analizie wpływu na budżet. W analizie wpływu na budżet wnioskowana technologia odbierze udziały w rynku kilku technologiom opcjonalnym, a ostateczne wyniki analizy wpływu na budżet odzwierciedlają właśnie całościowy wpływ wnioskowanej technologii na aktualną praktykę. Przeprowadzenie w analizie ekonomicznej obliczeń odrębnych dla dwóch technologii opcjonalnych, dostarczyłoby informacji o wpływie wnioskowanej technologii na jedną część populacji docelowej (tj. populacji stosującej pierwszą technologię opcjonalną) oraz na drugą część populacji docelowej (tj. populacji stosującej drugą technologię opcjonalną). Odrębne przedstawienie wyników sprawia, że analiza ekonomiczna nie dostarczyłaby informacji o całościowym wpływie na koszty oraz wyniki zdrowotne w populacji docelowej, analogicznie jak ma to miejsce w analizie wpływu na budżet. Uwzględnienie praktyki klinicznej odzwierciedlającej rzeczywiste udziały komparatorów dostarcza informacji o kompleksowym wpływie wnioskowanej technologii na koszty oraz wyniki zdrowotne w populacji docelowej. Jeśli w analizie wpływu na budżet kluczowe jest przedstawienie wpływu wnioskowanej technologii na całość aktualnej praktyki, a przedstawienie tego wpływu tylko na część praktyki (np. poprzez uwzględnienie tylko jednej technologii opcjonalnej) stanowiłoby poważne uchybienie, wydaje się racjonalne, aby również w ramach analizy ekonomicznej uwzględnić całościowy wpływ, dostarczając tym samym ważnych informacji przy procedowaniu w ramach wniosku o objęcie refundacją. Ma to kluczowe znaczenie w kontekście odbierania udziałów w rynku komparatorom przez wnioskowaną technologię: zarówno morfina IR jak i oksykodon ER tworzą znaczną część

Uzupełnienie analizy Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

aktualnego rynku silnych opioidów stosowanych w rozważanym wskazaniu, a produkt leczniczy Palexia® przejmie w podobnie wysokim stopniu ich udział (58,2% od morfiny IR oraz 41,8% od oksykodonu ER). Zatem przyjęte w analizie ekonomicznej podejście jest jedynym rozwiązaniem pozwalającym na kompleksowe ujęcie technologii opcjonalnej.

Niejasna jest uwaga o niespójności „z pozostałymi analizami farmakoekonomicznymi”, gdyż nie wyszczególniono do jakich analiz farmakoekonomicznych odnosi się uwaga. W analizie ekonomicznej w ramach przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono jedną analizę *Kwong 2010*, w której uwzględniono porównanie tapentadol IR vs oksykodon IR. W analizie ekonomicznej odniesiono się również do analizy *MAHTA 2016*, w której uwzględniono porównanie oksykodon + nalokson vs oksykodon. We wspomnianych analizach farmakoekonomicznych najprawdopodobniej nie uwzględniono całości praktyki klinicznej, tylko pojedyncze technologie opcjonalne. Generalnie, nie jest również jasne, dlaczego należałoby zachować spójność z innymi analizami farmakoekonomicznymi w sytuacji, gdy inne analizy farmakoekonomiczne dotyczą innych technologii medycznych (*MAHTA 2016*) oraz praktyki klinicznej w kraju innym niż Polska (*Kwong 2010*; USA). Autorzy wymienionych analiz farmakoekonomicznych nie byli zobowiązani do uwzględnienia wszystkich technologii opcjonalnych. W analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Palexia® zdecydowano o uwzględnieniu wszystkich adekwatnych technologii opcjonalnych, aby zobrazować kompleksowy wpływ na maksymalnie dużą część populacji, a nie przedstawić wyniki tylko dla wycinka polskiej praktyki klinicznej.

Powyższa argumentacja stanowiła podstawę do przeprowadzenia w analizie ekonomicznej obliczeń dla porównania z praktyką kliniczną odzwierciedlającą rzeczywiste udziały komparatorów. Wobec powyższego uzasadnione jest stwierdzenie, że analiza ekonomiczna spełnia zapisy § 5. ust. 1 -10 Rozporządzenia.

UWAGA AOTMiT:

4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W opinii Agencji w modelu przyjęto niewłaściwy koszt leczenia wymiotów w oparciu o publikację Ługowska 2012. W publikacji tej oszacowany koszt jest kosztem leczenia wymiotów stopnia 3 (wymagających hospitalizacji), wynikających ze stosowania dakarbazyny. W badaniach włączonych do AKL i AE wnioskodawcy nie wskazywano jakiego stopnia wymioty towarzyszą stosowaniu tapentadolu, morfiny i oksykodonu. Ponadto, zgodnie z ChPL Palexia, działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego Palexia miały głównie łagodne i umiarkowane nasilenie.

ODPOWIEDŹ INAR:

W analizie ekonomicznej wyszczególniono wszystkie dane oraz wszystkie założenia dotyczące jednostkowych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (rozdziały 1.2.8 oraz 2.3 analizy ekonomicznej) oraz wszystkie dane i założenia dotyczące prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych (rozdział 1.2.2 analizy ekonomicznej). Zalety, wady oraz wpływ przyjętych danych i założeń na wyniki analizy ekonomicznej zostały przedyskutowane w rozdziale „Ograniczenia analizy” (rozdział 1.8 analizy ekonomicznej).

W zakresie jednostkowych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, przeprowadzony został – zgodnie z Wytycznymi AOTMiT – przegląd polskich analiz kosztów leczenia nudności/wymiotów. Przeprowadzony przegląd pozwolił odnaleźć najwiarygodniejsze dane dotyczące polskiej praktyki klinicznej. W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane sklasyfikowane w analizie klinicznej jako „TEAEs

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego *Palexia*® (*tapentadol IR*) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

umiarkowane do poważnych”. Zdarzenia te w związku ze swym nasileniem, mogą wymagać interwencji medycznej. Przyjęto, że koszty z publikacji *Ługowska 2012* (oszacowane dla leczenia nudności i wymiotów występujących w stopniu 3) będą odpowiadać zdarzeniom niepożądanym zaczerpniętym z analizy klinicznej. Założenia te zostały wyszczególnione w analizie ekonomicznej.

W zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględniono dane przedstawione w analizie klinicznej. W zakresie porównania TAP IR vs MOR IR uwzględniono zdarzenia niepożądane zakwalifikowane w analizie klinicznej jako „TEAEs umiarkowane do poważnych”. Przyjęto, że zdarzenia te w związku ze swym nasileniem, wymagają interwencji medycznej. W przypadku porównania TAP IR vs OXY ER w analizie klinicznej podano informacje o prawdopodobieństwach wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs) bez zaznaczenia ich nasilenia (brak takiego zaznaczenia wynikał z jego braku w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej). W przypadku stosowania morfiny IR dostępne były dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaliczone do kategorii „umiarkowane do poważnych” (w oparciu o publikację *Richards 2003*), podczas gdy dla stosowania tapentadolu IR dostępne były dane bez sprecyzowania w zakresie ciężkości zdarzeń niepożądanych. Wobec powyższego przyjęto, że dane dla stosowania tapentadolu IR odpowiadać będą również kategorii zdarzeń niepożądanych „umiarkowane do poważnych”. Podejście takie potencjalnie zawyża odsetek pacjentów leczonych tapentadolem IR, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o cięższym przebiegu. W samych uwagach Agencji zaznaczono, że „zgodnie z ChPL *Palexia*, działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego *Palexia* miały głównie łagodne i umiarkowane nasilenie”. Analiza ekonomiczna najprawdopodobniej zawyża stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych wynikających ze stosowania tapentadolu IR. Przyjęte podejście jest zatem podejściem jednoznacznie konserwatywnym, tj. skutkującym zaniżeniem wyników zdrowotnych oraz zawyżeniem kosztów leczenia związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania tapentadolu IR. Założenia te zostały wyszczególnione w analizie ekonomicznej.

W analizie ekonomicznej realizowano zasadę konserwatywnych założeń w zakresie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych, co dotyczyło nie tylko nudności/wymiotów lecz również zaparć; przyjęto, że zaparcia w ogóle nie występują w przypadku morfiny. W analizie klinicznej nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zaparć, zatem konserwatywnie (tj. na korzyść morfiny) założono brak wystąpienia zaparć w sytuacji stosowania morfiny. Praktycznie możliwe było przyjęcie, że prawdopodobieństwo wystąpienia zaparć w przypadku stosowania morfiny IR jest identyczne jak dla tapentadolu IR, co nie faworyzowałoby ani wnioskowanej technologii ani technologii opcjonalnej. Jednak w analizie ekonomicznej przyjęto założenie faworyzujące morfinę IR w zakresie wystąpienia zaparć.

W celu zbadania czy przyjęte dane i założenia wpływają w sposób newralgiczny na wnioski z analizy ekonomicznej przeprowadzono dodatkowe obliczenia, pozwalające obliczyć progową wartość kosztu leczenia nudności /wymiotów, tj. wyznaczono koszt leczenia nudności/wymiotów, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy byłby ustawowej wysokości progu opłacalności 134 514 zł/QALY. W analizie ekonomicznej przyjęto jednostkowy koszt leczenia nudności/wymiotów na poziomie 2 860 zł. Obliczenia dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ wskazały, że progowy jednostkowy koszt leczenia nudności/wymiotów wyniósł -47,10 zł w porównaniu z praktyką kliniczną odzwierciedlającą rzeczywiste udziały komparatorów, co oznacza, że dla wartości mniejszych od -47,10 zł koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przekroczyłby ustawowy próg opłacalności. Nie jest możliwe, aby jednostkowy koszt leczenia nudności/wymiotów był ujemny. Przyjęcie hipotetycznego zerowego kosztu leczenia nudności/wymiotów prowadzi do wyniku analizy ekonomicznej na poziomie 103 tys. zł/QALY w porównaniu z praktyką kliniczną odzwierciedlającą rzeczywiste udziały komparatorów, co jest wartością niższą od ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 zł/QALY). Powyższe obliczenia wskazują, że założenia opisane powyżej nie wpływają w sposób newralgiczny na wnioski jakościowe płynące z analizy ekonomicznej.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

UWAGA AOTMiT:

5. Analiza ekonomiczna nie zawiera 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). W ramach AKL zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące tapentadol z morfiną – Kleinert 2008. W badaniu tym nie wykazano wyższości ocenianej technologii nad przyjętym komparatorem. Ponadto jak wspomniano wcześniej, nie jest wiadome czy zastosowany tapentadol był formą o natychmiastowym uwalnianiu, a więc zgodną z wnioskowaną. Nie odnaleziono także badań RCT bezpośrednio porównujących tapentadol IR z drugim z wybranych komparatorów – oksykodonem ER. W związku z zachodzeniem powyższych okoliczności, tj. brakiem badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, należy oszacować urzędową cenę zbytu leku w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

ODPOWIEDŹ INAR:

W analizie ekonomicznej uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji (uzasadnienie przedstawiono na 12. str. analizy ekonomicznej). W analizie klinicznej wskazano na przewagę tapentadolu IR nad morfiną IR w ocenie profilu bezpieczeństwa w ramach randomizowanego badania klinicznego Kleinert 2008, wobec czego analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Uznano, że gdy analiza kliniczna zawiera takie randomizowane badanie kliniczne, zapisy art. 13 Ustawy o refundacji nie mają zastosowania, gdyż nie można uznać, że analiza kliniczna „nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach”, w sytuacji gdy analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku nad refundowaną technologią opcjonalną. Ustawa o refundacji nie określa, że konieczne jest przedstawienie randomizowanych badań klinicznych dla każdej z technologii opcjonalnych ujętych w analizie klinicznej, wobec czego uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji.

UWAGA AOTMiT:

6. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości uwzględniono kilka parametrów, dla których zakres zmienności przyjęto arbitralnie, tj. dla udziałów poszczególnych dawek produktu leczniczego Palexia po wprowadzeniu do refundacji, kosztu średniej dobowej dawki morfiny IR, kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych: nudności/wymioty i zaparcia oraz długości horyzontu czasowego.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie ze słownikiem języka polskiego uzasadnienie definiuje się jako „zbiór argumentów, motywów, dowodów itp. uzasadniających czyjeś działanie” (<https://sip.pwn.pl/szukaj/uzasadnienie.html>, dostęp dnia 25.10.2018 r.) W analizie ekonomicznej podano argumenty i motywy uzasadniające wybór zakresów zmienności, mianowicie: rozważano wartości alternatywne (założenia własne) w celu oceny wpływu alternatywnych wartości na wyniki analizy ekonomicznej. Argument powyższy jest zgodny z Wytycznymi AOTMiT, dopuszczającymi możliwość testowania arbitralnych założeń. W przypadku długości horyzontu czasowego zakres zmienności został przyjęty

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

w oparciu o minimalną oraz maksymalną liczbę dni stosowania tapentadolu IR w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej. W przypadku pozostałych parametrów wskazanych poniżej nie zidentyfikowano przesłanek do przyjęcia określonych zakresów zmienności; w przypadku parametru „udziały poszczególnych dawek produktu leczniczego Palexia® po wprowadzeniu do refundacji” zakres zmienności nie został wyznaczony w analizie wpływu na budżet; w przypadku parametru „koszty średniej dobowej dawki morfiny IR” koszty są determinowane przez Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych a ich zmienność jest minimalna; w przypadku parametru „koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych: nudności/wymioty i zaparcia” nie zidentyfikowano zakresów zmienności w literaturze. W sytuacji braku zidentyfikowanego zakresu zmienności najlepszym rozwiązaniem pozostaje dopuszczone przez Wytyczne AOTMiT przyjęcie własnego zakresu zmienności. Wobec powyższego przyjęto własny bardzo szeroki zakres zmienności w celu oceny wpływu alternatywnych wartości na wyniki analizy ekonomicznej.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

UWAGA AOTMiT:

7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla wnioskowanych warunków objęcia refundacją w zakresie utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Palexia. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) na liście leków refundowanych znajduje się już tapentadol (produkt leczniczy Palexia retard). Brak jest zatem przedstawienia dowodów oraz właściwych argumentów, dlaczego produkt leczniczy Palexia w przypadku objęcia refundacją nie powinien zostać zakwalifikowany do wspólnej, istniejącej grupy limitowej o nazwie 153.5, Opioidowe leki przeciwbólne – tapentadol.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z aktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. [11], Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. [12], a także Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. które wejdzie w życie 1 listopada 2018 r. [13] produkt leczniczy Palexia retard podlega refundacji. Należy jednak podkreślić, iż zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym a także refundacyjnym jest on przeznaczony do leczenia bólu przewlekłego, podczas gdy wnioskowany produkt leczniczy Palexia® wskazany jest do leczenia bólu ostrego (wnioskowane wskazania refundacyjne również obejmują wyłącznie leczenie bólu ostrego). W związku z powyższym, **zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 1** Ustawy o refundacji **wnioskowana technologia (produkt leczniczy Palexia®) nie może zostać zakwalifikowana do wspólnej, istniejącej grupy limitowej 153.5.**

Wnioskowany produkt leczniczy Palexia® **nie może być również zakwalifikowany do istniejących grup limitowych tworzonych przez pozostałe refundowane silne leki opioidowe.** Przemawia za tym unikatowość cząsteczki tapentadolu dotycząca połączenia dwóch mechanizmów działania: na receptory opioidowe μ oraz na układ noradrenergiczny. W efekcie oprócz typowego dla opioidów działania analgetycznego na poziomie rdzenia kręgowego i mózgowia następuje dodatkowo hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny [1, 2, 3, 4]. Przekłada się to bezpośrednio na możliwość zapobiegania rozwojowi bólu przewlekłego (tj. zjawisku chronifikacji bólu) i zmniejszenie ryzyka indukowania typowych dla opioidów działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego [4] (co zostało wykazane w ramach przedłożonej analizy efektywności klinicznej [5] i oznacza spełnienie art. 15 ust 3 pkt 1 Ustawy o refundacji). Ponadto tapentadol cechuje mniejszy w porównaniu z innymi

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

opiodami (w tym: morfiny i oksykodonu) potencjał wywoływania uzależnienia. Podobnie wolniej w porównaniu do innych opiodów rozwija się tolerancja na ten lek [4].

Należy się również pochylić nad praktyką MZ dotyczącą tworzenia grup limitowych dla silnych opiodów. W przytoczonych uprzednio Obwieszczeniach MZ [11, 12, 13] obecne są grupy limitowe dla konkretnych postaci farmaceutycznych (odmiennych od postaci farmaceutycznej tapentadolu IR):

- 152.1, Opiodowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podpoliczkowego
- 152.2, Opiodowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania donosowego
- 152.3, Opiodowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podjęzykowego
- 152.4, Opiodowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania przezskórnego.

Utworzone są także grupy limitowe ograniczone do jednej substancji czynnej o konkretnej postaci farmaceutycznej:

- 149.1, Opiodowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu
- 149.2, Opiodowe leki przeciwbólne - morfina do podawania pozajelitowego
- 149.3, Opiodowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu.

W przypadku pozostałych refundowanych silnych opiodów grupy limitowe obejmują konkretne substancje czynne:

- 150.1, Opiodowe leki przeciwbólne – oksykodon
- 150.4, Opiodowe leki przeciwbólne – oksykodon w połączeniach
- 153.5, Opiodowe leki przeciwbólne – tapentadol

a produkty lecznicze do nich włączone charakteryzują się tylko jedną, wspólną postacią farmaceutyczną (tabletki o przedłużonym uwalnianiu).

Analizując zatem sposób konstruowania grup limitowych przez MZ, wnioskowany produkt leczniczy Palexia® nie kwalifikuje się do żadnej z grup obecnych w Obwieszczeniach MZ [11, 12, 13].

Podsumowując powyższe należy podkreślić, iż biorąc pod uwagę wnioskowane wskazania refundacyjne, unikatowość cząsteczki tapentadolu, istotny wpływ na efekt zdrowotny w zakresie bezpieczeństwa i istniejącą praktykę MZ tworzenia grup limitowych dla refundowanych silnych opiodów, wnioskowany produkt leczniczy Palexia® powinien utworzyć nową, odrębną grupę limitową.

UWAGA AOTMiT:

8. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Dla populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono wyłącznie liczbę pacjento-terapii zdefiniowaną jako iloraz prognozowanej liczby RDD (rzeczywiste dzienne dawki) oraz średniej liczby dni terapii tapentadolem IR.

ODPOWIEDŹ INAR:

Wyznaczona w ramach analizy wpływu na budżet **liczba pacjento-terapii z udziałem produktu leczniczego Palexia®** w przypadku wprowadzenia jego refundacji **jest równoznaczna z liczebnością populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).** Przyjęto, iż pacjent z populacji docelowej doświadcza w ciągu roku 1 epizodu bólu ostrego, podczas którego stosuje RDD tapentadolu IR przez średnio 5 dni. Taki sposób kalkulacji prowadzi do maksymalizacji liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

w przypadku wprowadzenia jej refundacji przy równoczesnej redukcji liczby niepewnych zmiennych (w tym przypadku – liczby epizodów bólu ostrego przypadających na pacjenta w ciągu roku).

V. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):

UWAGA AOTMiT:

9. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR nie uwzględniono kosztów proponowanego rozwiązania, powołując się na art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte Ustawy o refundacji, który stanowi iż AR ma przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet, przy czym może się okazać, że koszty realizacji proponowanego rozwiązania będą wyższe od uzyskiwanych oszczędności. Nie wzięto także pod uwagę, że lek najtańszy może nie zostać podstawą limitu ze względu na jego dawkę oraz że proponowana przez wnioskodawcę zmiana postaw świadczeniobiorców to proces długotrwały, który nie doprowadzi do uwolnienia środków finansowych w zakładanym horyzoncie czasowym.

ODPOWIEDŹ INAR:

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

Przedłożona analiza racjonalizacyjna dla produktu Palexia® (tapentadol IR) realizuje wymieniony powyżej zapis w artykule 25, który wyraźnie wskazuje, że w analizie racjonalizacyjnej należy przedstawić rozwiązania, dotyczące refundacji produktów leczniczych, których objęcie refundacją doprowadzi do uwolnienia środków publicznych. Nie wynika z tego zapisu jednoznacznie, że jedynym słusznym rozwiązaniem za pomocą, którego zostaną wygenerowane oszczędności jest objęcie refundacją produktów leczniczych.

Ustawa odnosi w tym przepisie określenie „obejmowanie refundacją” do rozwiązań przedstawianych w analizie racjonalizacyjnej, a nie do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

W analizie racjonalizacyjnej dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) przedstawiono rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Efekty jego wdrożenia przedstawione zostały na przykładzie grupy limitowej (nr 83.0), uzyskując oszczędności wyższe niż szacowany wzrost kosztów refundacji przedstawiony w analizie wpływu na budżet dla produktu leczniczego Palexia®. W związku z tym przedłożona analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe oraz w pełni odpowiada na potrzebę, dla której koncepcja analizy racjonalizacyjnej została wprowadzona do legislacji, czyli wykazanie, w jaki sposób uwolnić środki

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

w refundacji w wysokości, co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu.

Dodatkowo, praktyka decyzyjna AOTMiT oraz Ministerstwa Zdrowia potwierdza, że takie rozwiązanie oszczędnościowe spełnia wszelkie wymogi formalne i jest akceptowane przez decydentów biorących udział w procesie obejmowania leku refundacją. Takie rozwiązanie zostało wykorzystane, w co najmniej 41 procesach decyzyjnych od początku 2012 roku. Tylko w 9 przypadkach analitycy AOTMiT stwierdzili jego niezgodność z przepisami Ustawy o refundacji. Sytuacja taka dotyczyła następujących leków: Ultibro Breezhaler, Sprycel, Spiriva Respimat, Metformax 500, Ozurdex, Oralair, Opdivo, Mitoxantron-Ebewe oraz Erivedge.

Należy zaznaczyć, że dla żadnego z analizowanych 41 procesów, nie wskazano braku zgodności przedstawianego w Analizie Racjonalizacyjnej rozwiązania oszczędnościowego, jako przesłanki powodującej przyjęcie negatywnego stanowiska względem ocenianej technologii medycznej. Argumenty dla przyjęcia negatywnego Stanowiska/Rekomendacji dotyczyły w wymienionych przypadkach braku efektywności leku, braku badań potwierdzających bezpieczeństwo, braku danych dotyczących populacji czy istotnego wzrostu wydatków płatnika publicznego etc.

VI. W ramach wskazania źródeł informacji:

UWAGA AOTMiT:

10. Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Analizy zawierają liczne informacje pochodzące z niedostępnych źródeł: [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki badań ankietowych tj. pytania do ekspertów wraz z odpowiedziami powinny zostać przedłożone wraz z piśmiennictwem do analiz.

ODPOWIEDŹ INAR:

W przypadku pozycji: [REDACTED] doszło do zamieszczenia błędnego odwołania (ww. pozycja nie stanowi źródła informacji zawartych w analizach).

Natomiast wyniki dla pozycji: [REDACTED]

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.16.2018.AR.11

Załączniki:

- Załącznik nr 1: *Dostępne opcje refundowane dla pacjentów z bólem w oparciu o wykaz leków refundowanych – obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące na dzień złożenia wniosku.*
- Załącznik nr 2: [REDACTED]

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia® 50mg - materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia® 75mg - materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia® 100mg - materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
4. Kocot-Kępska M. Tapentadol – nowy lek przeciwbólowy. Portal Medycyna Praktyczna, 24.03.2017. <https://www.mp.pl/bol/ekspert/160090.nowy-lek-przeciwbolowy-tapentadol>, data dostępu 26.10.2018.
5. [REDACTED]. Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana, Kraków 2018 [praca niepublikowana].
6. Kleinert R, Lange C, Steup A, Black P, Goldberg J, Desjardins P. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: The results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008;107(6):2048-55
7. Matthews ML, Lufkin R. Tapentadol: A novel centrally acting analgesic for moderate-to-severe acute pain. *J Pharm Technol* 2011;27(1):27-34.
8. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs*. 2011 May;25(5):359-70.
9. Martini C. et. al. A Randomized Controlled Trial on the Effect of Tapentadol and Morphine on Conditioned Pain Modulation in Healthy Volunteers, *PLoS One*. 2015
10. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa sierpień 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, data dostępu 26.20.2018.
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
14. Australian Public Assessment Report for Tapentadol. Proprietary Product Name: Palexia IR. TGA 17 Nov 2010.
15. 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