

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24  
02-135 Warszawa, Polska  
tel. +48 22 237 60 00  
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



Warszawa, dnia 25 lutego 2019 r.

**Prezes Agencji Oceny Technologii  
Medycznych i Taryfikacji**

dr Roman Topór-Mądry

**Dotyczy:** uzupełnienie wymagań minimalnych wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leków:

- 1) Trevicta (paliperidionum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,315 ml + 2 igły, kod EAN 5909991281465
- 2) Trevicta (paliperidionum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,75 ml + 2 igły, kod EAN 5909991281472
- 3) Trevicta (paliperidionum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk., 2,625 ml + 2 igły, kod EAN 5909991281489

**Znak AOTMiT:** OT.4330.3.2019.AKJ.2

**Nasz znak:** JC/MEA/19/02/2019

*Szanowny Panie Prezesie,*

Odpowiadając na pismo z dnia 4 lutego 2019 r. znak: OT.4330.3.2019.AKJ.2 informujące o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leków:

- 1) Trevicta (paliperidionum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg (200 mg/ml),
- 2) Trevicta (paliperidionum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg (200 mg/ml),
- 3) Trevicta (paliperidionum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg (200 mg/ml),

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 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. 338), **proszę o przyjęcie uzupełnienia**

**analiz** (w załączeniu) wraz z komentarzem do poszczególnych uwag zgłoszonych przez Agencję:

**I. W ramach analizy klinicznej:**

1. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia), a co za tym idzie nie są spełnione zapisy (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b, c, d, e, g, h Rozporządzenia).*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

**Uwaga została uwzględniona** (s. 171 oraz załącznik 7.6 Analizy Klinicznej). W analizie uzupełniono charakterystykę badania *Weiden 2017*. W publikacji tej wykorzystano dane z badań *Hough 2010* i *Berwaerts 2015*. Pełna charakterystyka badania *Berwaerts 2015* była już uwzględniona w analizie, dlatego uzupełniono wyłącznie o opis badania *Hough 2010*.

**II. W ramach Analizy Ekonomicznej**

1. *AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy podstawowej Wnioskodawca przedstawił dwa warianty oszacowań* [REDACTED]

[REDACTED]

**Komentarz Wnioskodawcy:**

**Uwaga została uwzględniona** (s. 10 Analizy Ekonomicznej). [REDACTED]

[REDACTED]

2. *Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu tj. wyższą użyteczność stanu zdrowia chorych ze stabilną schizofrenią poddanych leczeniu kłozapiną (oszacowanie niższej użyteczności dla pacjentów leczonych kłozapiną na podstawie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów stosujących leki podawane domięśniowo jest niezasadne) oraz inne częstości wizyt i hospitalizacji pacjentów w różnych stanach klinicznych.*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

[REDACTED]

3. *Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie wrażliwości uwzględniono parametry, dla których zakres zmienności przyjęto arbitralnie m.in.: odsetek chorych przechodzących na terapię PP1M po I linii leczenia, odsetek chorych wymagających hospitalizacji z powodu nawrotu, ryzyko dyskontynuacji po nawrocie. W związku z powyższym istnieje konieczność przedstawienia wyjaśnień dotyczących przyjętych zakresów zmienności*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

Nie odnaleziono alternatywnych wartości dla niektórych parametrów analizy w analizie wrażliwości, wobec czego zdecydowano się przetestować arbitralne ich wartości.

[REDACTED]

III. w ramach Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet:

4. *Analiza podstawowa Analizy Ekonomicznej 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).*

*Wyjaśnienie: W ramach Analizy Klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości PP3M nad PPIM. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT analiza kosztów konsekwencji „oznacza tabelaryczne przedstawienie wartości średnich wraz z miarą rozrzutu dla:*

- konsekwencji/wyników zdrowotnych;*
- składowych kosztów zdefiniowanych w analizie (w podziale na poszczególne kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, koszt opieki itd.).”*

*Analiza konsekwencji-kosztów nie powinna więc bazować na dostosowaniu analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z zastosowaniem modelu ekonomicznego.*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

**Uwaga została uwzględniona** w modelu, jak i w Analizie Ekonomicznej (s. 58).

IV. w ramach Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet:

1. *Analiza Wpływu na Budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone 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 lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia); niespełnione są także zapisy § 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia.*

*Wyjaśnienie: W analizie Wnioskodawcy nie przedstawiono zestawienia wyników*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

**Uwaga została uwzględniona.**

2. *Analiza wrażliwości AWB nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Ze względu na fakt, iż scenariusze skrajne AWB oparte są jedynie na danych od zamawiającego wykorzystanych również w oszacowaniach scenariusza podstawowego, należałoby przeprowadzić analizę wrażliwości z uwzględnieniem innych danych służących do oszacowania liczebności populacji docelowej.*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

W oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano najlepsze dostępne dane opublikowane przez AOTMiT (AWA Xeplion AOTMIT-OT-4350-19/2015). Wielkości populacji uwzględnione w Analizie weryfikacyjnej dla produktu Xeplion nie były wówczas dyskredytowane.

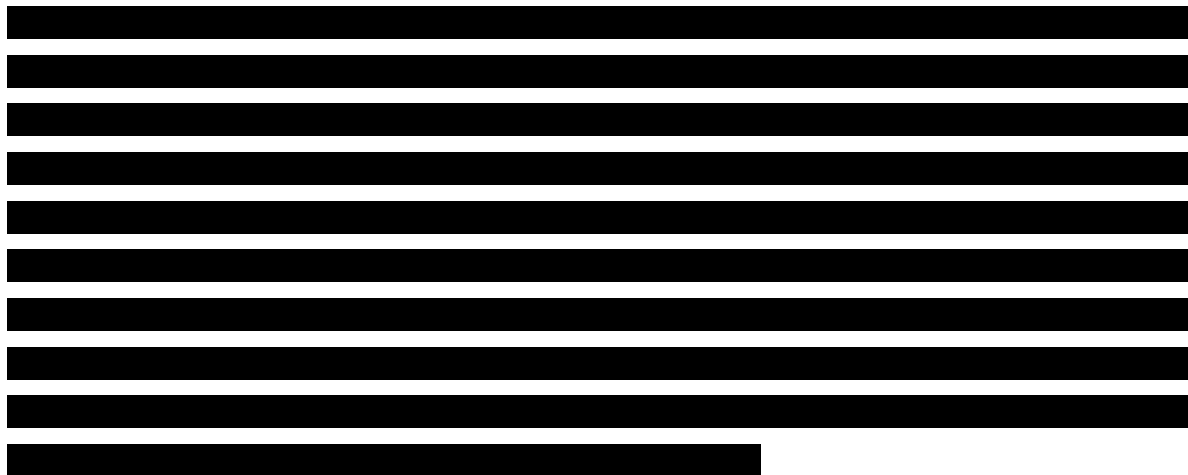
*Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, jednakże analiza wpływu na budżet nie zawiera wystarczającego wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia). Tym samym nie są również spełnione wymogi przedstawione w § 6. ust. 5 Rozporządzenia.*

*Wyjaśnienie: Należy zaznaczyć, iż lek Xeplion i lek Trevicta posiadają tę samą nazwę międzynarodową, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. Według Agencji w AWB nie wykazano, że droga podania leku Trevicta (taką samą drogę podania posiada lek Xeplion) w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wyniki analizy post-hoc dotyczącej pacjentów, u których zaprzestano stosowania leku również nie stanowią argumentu wystarczającego dla uzasadnienia utworzenia nowej grupy limitowej. Tym samym informuję, iż niezbędnym jest przeprowadzenie oszacowań uwzględniających włączenie leku Trevicta do istniejącej grupy limitowej: 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu.*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

Uprzejmie informuję, iż wszystkie argumenty przemawiające za objęciem refundacją leku Trevicta w ramach odrębnej grupy limitowej zostały przedstawione na kanwach przekazanych analiz. Niemniej jednak, w załączeniu do niniejszego pisma (Tabela nr 2), przedstawiamy symulację utworzenia wspólnej grupy limitowej zawierającej leki Rispolept Consta, Xeplion oraz Trevicta.

W tym miejscu należy podkreślić, iż sposób tworzenia grup limitowych wynikający z art. 15 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) oparty o DDD będzie mieć kluczowy wpływ na ustalenie urzędowych cen zbytu dla leku Trevicta. [REDACTED]



- 3 C.d. (...) Należy przy tym zauważyć, iż strukturę stosowania dawek PP3M w AE i AWB przyjęto zakładając zastępowanie dawek równoważnych PP1M. Udział poszczególnych dawek PP1M przyjęto na podstawie AWA Xeplion (7,8% dla dawki 150 mg, 46,8% dla dawki 100 mg oraz 45,4% dla dawki 75 mg). Udziały te nie są zgodne z udziałami rzeczywistymi (dla okresu lipiec 2018 – październik 2018 r.) przedstawionymi w komunikacie DGL z 22 stycznia 2019 r. Według powyższych danych udział poszczególnych prezentacji leku Xepion w rynku prezentuje się następująco: 23,5% dla dawki 75 mg, 36,6% dla dawki 100 mg i 40% dla dawki 150 mg. W związku ze znacznymi rozbieżnościami pomiędzy istniejącymi danymi, a założeniami przedstawionymi w AWA Xeplion, zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie danych pochodzących z komunikatu DGL w oszacowaniach średnich dawek leku Trevicta i Xepion oraz udziałów w rynku poszczególnych prezentacji ww. leków w analizach AE i AWB, a także w zakresie przyjęcia podstawy limitu.

**Komentarz Wnioskodawcy:**

Uprzejmie informuję, iż działając w oparciu o wynikającą z art. 8 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeksu postępowania administracyjnego zasadę zaufania obywateli do organów administracji, uznając tym samym rzetelność przedstawionych przez Agencję obliczeń przyjęto:

- 1) udziały poszczególnych dawek leku Trevicta, na podstawie udziałów leku Xepion;
- 2) liczbę pacjentów leczonych lekiem Trevicta na podstawie liczby pacjentów leczonych lekiem Xepion;

w oparciu o Analizę Weryfikacyjną leku Xeplion (AWA Xeplion *AOTMIT-OT-4350-19/2015*).

Proponowane przez Agencję przyjęcie udziałów z danych Departamentu Gospodarki Lekami NFZ jest z naszego punktu widzenia niewłaściwe i wpłynie na błędne wyniki analiz. Dane DGL raportują refundację Xeplion w krótkim okresie (pierwsze 3 miesiące refundacji leku) co przekłada się, iż w większości obejmują okres inicjacji terapii lekiem Xeplion. Zgodnie bowiem z CHPL leku Xeplion „**Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki 150mg w 1.dniu leczenia i 100mg tydzień później (8.dzień)**”. W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne (patrz punkt 5.2). Trzecią dawkę należy podać miesiąc po podaniu drugiej dawki inicjującej. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg”. Sposób dawkowania oznacza, że w danych NFZ dotyczących rozkładu użycia poszczególnych dawek dominują dawki Xeplion 100 mg i Xeplion 150 mg – ze względu na pierwsze miesiące refundacji i dominację inicjacji leczenia, co przekłada się na zawyżony udział dawek 100 mg i 150 mg w pierwszych miesiącach refundacji.

Jednocześnie, chciałabym podkreślić, iż uwaga ma charakter niekonsekwentny. Przyjmując za właściwe założenia dotyczące udziałów poszczególnych leków w pierwszych trzech miesiącach refundacji zgodnie z danymi NFZ, należałoby w tożsamy sposób przyjąć liczbę pacjentów (a więc wynikającą z pierwszych trzech miesięcy stosowania leku, ekstrapolowaną na dwa lata). W naszej ocenie najbardziej miarodajny wynik analiz, a tym samym najbardziej pomocny w podejmowaniu przez Ministra Zdrowia ostatecznej decyzji refundacyjnej, daje oparcie się o Analizę Weryfikacyjną AOTMiT dla leku Xeplion z 2015 r. **i tym samym nie uwzględniamy przedmiotowej uwagi w przekazanych analizach.**

V. W ramach wskazania źródeł

*Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. niektórych źródeł danych określonych jako dostarczone od zamawiającego (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W dokumentach Wnioskodawcy nie przedstawiono danych źródłowych, na podstawie których przyjęto: - 50% chorych przechodzi na terapię PP1M po I linii terapii, - mnożnik ryzyka nawrotu w terapii klozapiną, - ryzyko dyskontynuacji po nawrocie.*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

Z uwagi na brak wartości w literaturze przyjęto wartości tych parametrów wypracowane przez twórców modelu centralnego. Nie odnaleziono alternatywnych wartości dla tych parametrów analizy w analizie wrażliwości, zdecydował się przetestować arbitralne wartości tych parametrów. [REDACTED]

*W związku z brakiem wykazania wyższości klinicznej wnioskowanej technologii nad wybranym komparatorem w ramach RCT zaprezentowanego w Analizie Klinicznej zwracam się z prośbą o przedstawienie wariantu Analizy Ekonomicznej zawierającego analizę minimalizacji kosztów dla analizowanego porównania, przy założeniu porównywalnej skuteczności obu terapii. Analiza nie powinna opierać się na modelu CUA. Ze względu na fakt, iż wyniki uzyskane w procesie modelowania przeprowadzonego w AE zostały wykorzystane do oszacowań przeprowadzonych w AWB, proszę o wdrożenie zmian w obydwu analizach. Ponadto zwracam się z prośbą o przeliczenie ceny wynikającej z zapisów art. 13 ust. 3, tj. urzędowej ceny zbytu leku skalkulowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W powyższym obliczeniu proszę nie uwzględniać różnic w efektach zdrowotnych wynikających z przeprowadzonego modelowania.*

**Komentarz Wnioskodawcy:**

Chciałabym podkreślić, iż zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016 r.) *Analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. (...).* W świetle przekazanych dowodów naukowych wysunięcie wniosku o tożsamy wynikach zdrowotnych, jest w mojej ocenie niedopuszczalne. Trevicta, jako pierwszy lek stosowany w leczeniu schizofrenii co trzy miesiące, wpływa pozytywnie na compliance pacjentów (zgodnie z polskim wskazaniem refundacyjnym dla Xeplion uporczywie niewspółpracujących). Pacjent dłużej utrzymuje się w terapii (co jest kluczowe u pacjentów cierpiących na schizofrenię), a tym samym



osiąga wydatnie lepsze wyniki terapeutyczne. Dodatkowo, w przypadku stosowania Trevicty paliperidone utrzymuje się w organizmie pacjenta na tyle długo, iż nawet w przypadku porzucenia leczenia i nie stawienia się pacjenta na iniekcje po trzech miesiącach lekarz ma jeszcze szansę zareagować i powrócić do skutecznego leczenia.

Podsumowując - uważam, iż w świetle przytoczonego wyżej cytatu z Wytycznych przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów jest niedopuszczalne, a wysnucie wniosku, iż efekt terapeutyczny leku Xeplion jest tożsamy z efektem leku Trevicta jest nadużyciem. Niemniej jednak, w załączeniu do niniejszego pisma (Tabela nr 3) przekazuję wyniki analizy minimalizacji kosztów wraz z modelem.

Z Poważaniem,  
Agnieszka Krzyżanowska  
Dyrektor ds. refundacji, farmakoekonomiki  
i kontaktów zewnętrznych  
Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.

*Wszystkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie stanowią tajemnicę przedsiębiorcy w rozumieniu art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r. Nr 153, poz. 1503) tj. informacje posiadające wartość gospodarczą, co do której przedsiębiorca podjął niezbędne działania w celu zachowania ich poufności, a zatem dostęp do niniejszego załącznika podlega na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2001 r. Nr 112, poz. 1198), ograniczeniu.*

Załączniki:

- 1) Tabela nr 1 – testowanie wariantów
- 2) Tabela nr 1 – testowanie wariantów (zażółcona)
- 3) Tabela nr 1 – testowanie wariantów (zaczerniona)
- 4) Tabela nr 2 – symulacja wspólnej grupy limitowej
- 5) Tabela nr 2 – symulacja wspólnej grupy limitowej (zażółcona)
- 6) Tabela nr 2 – symulacja wspólnej grupy limitowej (zaczerniona)
- 7) Tabela nr 3- minimalizacja kosztów wyniki
- 8) Tabela nr 3 – minimalizacja kosztów (zażółcona)
- 9) Tabela nr 3 – minimalizacja kosztów (zaczerniona)
- 10) Analiza Kliniczna
- 11) Analiza Kliniczna (zażółcona)

- 12) Analiza Kliniczna (zaczerniona)
- 13) Analiza Ekonomiczna
- 14) Analiza Ekonomiczna (zażółcona)
- 15) Analiza Ekonomiczna (zaczerniona)
- 16) Analiza Wpływu na Budżet
- 17) Analiza Wpływu na Budżet (zażółcona)
- 18) Analiza Wpływu na Budżet (zaczerniona)
- 19) Analiza Racjonalizacyjna
- 20) Analiza Racjonalizacyjna (zażółcona)
- 21) Analiza Racjonalizacyjna (zaczerniona)
- 22) Analiza Problemu Decyzyjnego (zażółcona)
- 23) Analiza Problemu Decyzyjnego (zaczerniona)
- 24) Odpowiedź na wezwanie – wersja zażółcona
- 25) Odpowiedź na wezwanie – wersja zaczerniona
- 26) Uzasadnienie utajenia informacji poufnych