



UZUPEŁNIENIE

**PRODUKT LECZNICZY DEPRATAL®
(DULOKSETYNA, TABLETKI DOJELITOWE)
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI**

Kraków, luty 2019

Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4330.4.2019.AW.2) dla wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Depratal® (duloxetine), tabletki dojelitowe, 30 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991324551;
 - Depratal® (duloxetine), tabletki dojelitowe, 30 mg, 56 szt., kod EAN: 5906414003185;
 - Depratal® (duloxetine), tabletki dojelitowe, 60 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991324537;
 - Depratal® (duloxetine), tabletki dojelitowe, 60 mg, 56 szt., kod EAN: 5906414003192;
- we wskazaniu: leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3).

I. Uwagi AOTMiT w ramach analizy klinicznej:

Uwaga 1.

Analiza kliniczna 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**).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił wskaźników zapadalności dużych zaburzeń depresyjnych oraz nie przedstawił wskaźników zapadalności oraz rozpowszechnienia dużych zaburzeń depresyjnych o ciężkim nasileniu, w tym w szczególności odnoszących się do populacji polskiej.

Odpowiedź:

Dostępne informacje dotyczące epidemiologii dużych zaburzeń depresyjnych w Polsce i na świecie, znajdują się w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego, rozdz. 2.5.1., str. 23 i 26, przy czym **nie zidentyfikowano wiarygodnych danych dla populacji polskiej dotyczącej zapadalności i chorobowości dużych zaburzeń depresyjnych o ciężkim nasileniu.**

W odpowiedzi na uwagę AOTMiT, w ramach uzupełnionej wersji Analizy Klinicznej, ogólne dane dotyczące chorobowości dużych zaburzeń depresyjnych w populacji polskiej przedstawione w rozdziale 3, str. 48-50, rozszerzono dodatkowo o dane światowe.

Analizując dane epidemiologiczne należy mieć na uwadze, że pomimo, iż depresja znajduje się w czołówce najczęściej występujących chorób na świecie według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), oszacowanie wskaźników zapadalności i chorobowości jest trudne, ponieważ nie wszyscy chorzy przyznają się do swojego problemu ze względu na napiętnowanie społeczne lub nie zgłaszają się do lekarza z różnych powodów, m.in. niejednoznacznego obrazu zaburzeń, względnie łagodnego nasilenia objawów, trudnego dostępu do fachowej służby zdrowia i pomocy psychologicznej. Za najbardziej aktualne i wiarygodne polskie dane epidemiologiczne uznano wyniki badania „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska” z 2012 roku. Na jego

podstawie stwierdzono, że u 3% mieszkańców Rzeczypospolitej Polskiej w wieku produkcyjnym, wystąpił w ciągu dotychczasowego życia przynajmniej jeden duży epizod depresyjny o dowolnym nasileniu, co przekłada się na liczbę 766 tys. przypadków [1].

Tabela 1. Rozpowszechnienie (chorobowość) dużej depresji (%) w populacji dorosłych Polaków, na podstawie badania EZOP [1].

Diagnoza na podstawie DSM-IV	Mężczyźni N* = 4883 N** = 1802	Kobiety N* = 5198 N** = 2198	Ogółem N* = 10081 N** = 4000
Duża depresja	1,9 [95% CI: 1,6; 2,4]	4,0 [95% CI: 3,5; 4,6]	3,0 [95% CI: 2,7; 3,3]

*Liczba nieważona (P1) - wszyscy respondenci, którzy wzięli udział w części pierwszej badania zawierającej ocenę występowania głównych objawów psychopatologicznych większości jednostek diagnostycznych oraz objawów somatycznych; **liczba nieważona (P2) - respondenci, u których potwierdzono występowanie kiedykolwiek w życiu objawów danego zaburzenia psychicznego, oraz odpowiedni odsetek pozostałych respondentów, którzy wzięli udział w części drugiej.

Nie odnaleziono natomiast żadnych informacji dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności dla stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce, a więc epizodów depresji o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10). Nie są dostępne również opublikowane informacje dotyczące struktury leczenia pacjentów z dużymi epizodami depresji wg ICD-10.

Uwaga 2.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (**§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: do Analizy Klinicznej zakwalifikowano 3 badania przeprowadzone w populacji pacjentów z depresją poudarową (Karaiskos 2012, Tzavellas 2010, Matsumoto 2014). Jednakże nie podano argumentów przemawiających za tym, że pacjenci w powyższych badaniach mieli zdiagnozowane duże zaburzenie depresyjne. Zgodnie z informacją z Analizy Problemu Decyzyjnego Wnioskodawcy epizod depresyjny (duże zaburzenie depresyjne) diagnozuje się przy użyciu klasyfikacji ICD-10 bądź DSM. W publikacjach Tzavellas 2010 i Matsumoto 2014 nie podano użytych kryteriów diagnostycznych, natomiast w publikacji Karaiskos 2012 wskazano, że do badania kwalifikowano pacjentów z zaburzeniami nastroju lub epizodem depresji wg DSM-IV, co oznacza iż nie wszyscy pacjenci musieli mieć duże zaburzenie depresyjne. Proszę o wyjaśnienie, dlaczego powyższe badania spełniają kryterium zgodności dla populacji z populacją docelową (populacja w AKL: dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o ciężkim nasileniu, a w przypadku zidentyfikowania niewielkiej liczby takich badań, populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi), bądź wykluczenie ich z analizy.

Odpowiedź:

Istotnie, w randomizowanych badaniach klinicznych Karaiskos 2012, Tzavellas 2010 oraz badaniu nierandomizowanym Matsumoto 2014 uczestniczyli pacjenci z depresją poudarową, w przypadku których nie sprecyzowano, u jakiego odsetka były to duże zaburzenia depresyjne, jak również nie określono stopnia ich ciężkości. Jednakże biorąc pod uwagę, że duże zaburzenia depresyjne często

ujawniają się u pacjentów po udarze, można przypuszczać, że w badaniach część chorych mogła spełniać ten warunek. Przytoczona w referencji [2] analiza 51 badań wykazała, że częstość występowania jakiegokolwiek depresji (tj. dużej i/lub małej depresji) wynosi około 33% u osób, które przeszły udar. Depresja występująca po udarze wiąże się ponadto z wysokim ryzykiem nawrotu nawet po okresie remisji [2]. Spośród osób z depresją poudarową i lękiem, nawet około połowa chorych doświadcza dużych zaburzeń depresyjnych [3]. Uwzględniając powyższe dane oraz fakt, że w przypadku pacjentów uczestniczących w badaniach Karaiskos 2012, Tzavellas 2010 oraz Matsumoto 2014 istniały podstawy do stosowania leków przeciwdepresyjnych (w tym porównania duloksetyny z komparatorami) zdecydowano o ich włączeniu do Analizy Klinicznej, z zaznaczeniem różnic w odniesieniu do populacji wnioskowanej. Ze względu na potencjalne ograniczenie reprezentatywności wyników, wynikające z niepełnej zgodności populacji, wymienione randomizowane badania kliniczne Karaiskos 2012 i Tzavellas 2010, dotyczące porównania duloksetyny z sertralina, przedstawiono w wydzielonym podrozdziale, poświęconym pacjentom z depresją poudarową oraz nie przeprowadzono ich metaanalizy z badaniami uwzględniającymi jednoznacznie zdefiniowaną populację chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Z kolei wyniki i wnioski z nierandomizowanego badania Matsumoto 2014 zamieszczono w Aneksie, w rozdziale poświęconym badaniom o niższej wiarygodności. **W uzupełnionej wersji Analizy Klinicznej, w rozdziale „Dyskusja” (str. 214), dodatkowo zaznaczono, że reprezentatywność populacji uwzględnionej w badaniach Karaiskos 2012, Tzavellas 2010 oraz Matsumoto 2014 jest niejasna.**

Bibliografia:

- [1] Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T i wsp. Rozpowszechnienie wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków z odniesieniem do płci i struktury wieku. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(1):15-27.
- [2] Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(2):198-206.
- [3] Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K i wsp. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(3):349-353.

II. Uwagi AOTMiT w ramach Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet:

Uwaga 1.

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. 11 Rozporządzenia), a także oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Analiza wpływu na budżet nie zawiera również wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust.5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: przedłożone analizy nie zawierają uzasadnienia dotyczącego wariantu, w którym założono utworzenie nowej, odrębnej grupy dla wnioskowanego leku. W związku z powyższym zachodzi konieczność przedstawienia takiego uzasadnienia lub w przypadku gdy taki wariant jest niezasadny usunięcia go z analizy.

Odpowiedź:

Zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanej dalej „ustawą o refundacji”) kwalifikacja do odrębnej i wspólnej grupy limitowej opiera się również na wynikach analizy ekonomicznej (w szczególności „kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego”).

W ramach analiz przedłożonych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) testowano obydwa warianty finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych celem przedstawienia AOTMiT obydwu teoretycznie możliwych sposobów finansowania. Przy czym wspólna grupa limitowa 187.0 została uwzględniona w ramach analizy podstawowej (zgodnie z aspektami opisanymi w Analizach) a nowa, odrębna grupa limitowa – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

Brak uwzględnienia odrębnej grupy limitowej w Analizach skutkowałaby brakiem możliwości porównania kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego w ramach tego wariantu i tym samym ograniczałaby zakres informacji z Analiz wymaganych przy podejmowaniu decyzji dotyczących kwalifikacji do odrębnej i wspólnej grupy limitowej.

Dodatkowo mając na uwadze informacje zawarte w uwadze III.2. AOTMiT (konieczność testowania dodatkowych wariantów związanych z odrębną grupą limitową) oraz fakt, iż odrębna grupa limitowa została uwzględniona wyłącznie w analizie wrażliwości, wariant ten nie został usunięty z Analiz i modelu.

Uwaga 2.

Dokument elektroniczny załączony do analizy nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 (§ 5. ust. 11) oraz w pkt 1-3, 6 i 7, a także prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, jak również przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: odnaleziono nieścisłości w zakresie weryfikacji przeprowadzonych obliczeń:

- brak jest obliczeń oraz opisu założeń dotyczących prognozy sprzedaży produktów duloksetyny zgodnie z prognozą Wnioskodawcy (patrz zakładka: Leki, komórki: M24:N27);
- zmiana parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej (zakładka: Ustawienia BIA) nie wpływa na liczebność pacjentów przyjmujących duloksetynę;

- schemat dawkowania wenlafaksyny (zakładka: Obliczenia AE; komórki:J46:J254) nie jest zgodny z założoną zmianą dawki przy stopniowym jej wzroście (37,5 mg).

Celem umożliwienia pełnej weryfikacji obliczeń zawartych w arkuszu kalkulacyjnym, konieczne jest naniesienie poprawek w powyższych zakresach.

Odpowiedź:

Punkt 1., tj. *„brak jest obliczeń oraz opisu założeń dotyczących prognozy sprzedaży produktów duloksetyny zgodnie z prognozą Wnioskodawcy (patrz zakładka: Leki, komórki: M24:N27)”*

Uzasadnienie wykorzystania prognoz Wnioskodawcy zostało przedstawione w rozdziale 2.5.2.2. Analizy wpływu na budżet. Nie są dostępne informacje, na podstawie których możliwa jest prognoza określająca docelowy stopień wykorzystania wnioskowanej technologii. Z tego powodu w ramach analizy wrażliwości testowano:

- uwzględnienie poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii (100% wykorzystania) z pominięciem pozostałych (0% wykorzystania);
- uwzględnienie odmiennych wysokości docelowego odsetka stosowania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji (przejęcie 0%, 50% lub 100% poszczególnych segmentów sprzedaży aktualnie stosowanych leków).

W analizie podstawowej wykorzystano natomiast najbardziej wiarygodne źródło danych, które uwzględnia założenia i wyniki prognoz Wnioskodawcy przeprowadzonych przy uwzględnieniu dostępnych danych (np. ograniczony wywiad środowiskowy, własne doświadczenia w zakresie sprzedaży leków). Do podstawowych założeń tej prognozy należą:

[REDACTED]

Punkt 2., tj. *„zmiana parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej (zakładka: Ustawienia BIA) nie wpływa na liczebność pacjentów przyjmujących duloksetynę”*

W ramach analizy podstawowej wykorzystano prognozy Wnioskodawcy w zakresie docelowego wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji. Aspekt ten osiągnięto poprzez skorelowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów oraz liczebności grupy chorych która, zgodnie z prognozą wnioskodawcy, będzie stosowała wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Wprowadzona korelacja (por. komórki z zakresów: 'Ustawienia BIA'!J56:N57 i 'Rynek leków'!C216:D219) skutkuje tym, że przy zmianie liczebności populacji docelowej (parametry A1-A5 analizy i ich iloczyn) zmianie ulegają również parametry C1 i C2 analizy określające docelowy odsetek

pacjentów korzystających z wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji. Aspekt ten testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusze SA_02 – SA_05).

W celu modyfikacji liczebności populacji docelowej przy braku zmiany wartości parametrów C1 i C2 analizy, co wiąże się z odstępianiem od prognozy Wnioskodawcy, należy uwzględnić w komórkach 'Ustawienia BIA'!J56:J57, 'Ustawienia BIA'!L56:L57 i 'Ustawienia BIA'!N56:N57 sztywne wartości w miejsce formuł, analogicznie jak zostało to przeprowadzone w analizie wrażliwości.

W wersji zaktualizowanej modelu dodana została możliwość uwzględnienia sztywnych wartości parametrów C1 i C2 – wybór tej opcji pozwala na wygodniejszą ocenę wpływu liczebności populacji na liczbę pacjentów korzystających z wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji.

Punkt 3., tj. „*schemat dawkowania wenlafaksyny (zakładka: Obliczenia AE; komórki:J46:J254) nie jest zgodny z założoną zmianą dawki przy stopniowym jej wzroście (37,5 mg)*”

Model umożliwi wprowadzenie następujących danych dotyczących etapu miareczkowania dawki:

- dawkę, od której rozpoczyna się leczenie (75 mg/d w przypadku wenlafaksyny),
- zmianę dawki (37,5 mg co 2 tygodnie w przypadku wenlafaksyny) oraz
- dawkę docelową utrzymaną w kolejnym etapie leczenia.

Obliczenia komórek kolumny J arkusza „Obliczenia AE” odzwierciedlają te założenia: przez pierwsze dwa tygodnie stosowana jest dawka 75 mg/d, następnie dawka ta ulega zwiększeniu do 112,5 mg/d (wzrost o 37,5 mg lub mniejszy jeżeli docelowa dawka jest niższa od dawki w poprzednim cyklu powiększonej o 37,5 mg), osiągnięta dawka dalej utrzymywana jest w leczeniu do etapu stopniowej jej redukcji przy odstawianiu leku (112,5 mg/d → 75 mg/d → 37,5 mg/d → odstawienie leku).

III. Uwagi AOTMiT w ramach Analizy Ekonomicznej:

Uwaga 1.

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).

Wyjaśnienie: ze względu na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy proszę o oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie będzie wyższy od kosztu stosowania refundowanego produktu leczniczego wenlafaksyny o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Odpowiedź:

Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji informuje o konieczności kalkulacji progowych cen prezentacji wnioskowanej technologii „*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*”.

Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oraz zapisy ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych nie definiują technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do uzyskiwanych efektów jako najtańszej prezentacji produktu leczniczego zawierającego daną substancję czynną lub najtańszego jego odpowiednika. Z tego powodu w ramach analizy podstawowej wykorzystano informacje na temat średniego ważonego rynkiem kosztu komparatora.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż w ramach analizy wrażliwości, tj. scenariusza **DSA 18** (analiza ekonomiczna) i scenariusza SA_20 (analiza wpływu na budżet) uwzględniono **minimalny koszt wszystkich komparatorów** (w tym wenlafaksyny), tj. koszt określony na podstawie najtańszego opakowania leku zawierającego daną substancję czynną spośród leków refundowanych w Polsce.

Wyniki scenariusza DSA 18 odzwierciedlają więc zapotrzebowanie AOTMiT wskazane w niniejszej uwadze.

Dodatkowo w modelu (w arkuszu „Ustawienia”, wiersz 57.) umożliwiono zmianę estymatora określającego koszt komparatora – przedstawiono „listę rozwijaną” (formant kombi) umożliwiającą wybór estymatora kosztu komparatorów (średni ważony rynkiem, minimalny lub maksymalny koszt).

Uwaga 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 testowanie istotnego parametru modelu tj. przyjęcia podstawy limitu w odrębnej grupie limitowej dla duloksetyny.

Dane sprzedażowe nier refundowanej duloksetyny nie stanowią wiarygodnego źródła do wyznaczania podstawy limitu, ponieważ ceny nier refundowanych preparatów duloksetyny różnią się od cen wnioskowanych preparatów. Może to wpływać na udział w sprzedaży poszczególnych preparatów. Ponadto należy zauważyć, że zgodnie z dostarczonym arkuszem kalkulacyjnym (zakładka: Rynek leków) sprzedaż duloksetyny Depratal w opakowaniach: 30 mg x 56 tabl., 60 mg x 56 tabl. odnotowano jedynie w ostatnim miesiącu analizy sprzedaży leków nier refundowanych. Wiarygodność wnioskowania o podstawach limitu na podstawie tych danych jest więc bardzo niska. W ramach Analizy Ekonomicznej nie testowano również alternatywnych opcji dotyczących długości etapów miareczkowania dawki oraz odstawiania leków, które przyjęto arbitralnie.

W związku z powyższym koniecznym jest przeprowadzenie analiz wrażliwości dotyczących przyjęcia podstawy limitu w odrębnej grupie limitowej dla duloksetyny oraz długości etapów miareczkowania dawki i odstawiania leków.

Odpowiedź:

1) „podstawa limitu w odrębnej grupie limitowej dla duloksetyny”

Mając na uwadze wykazane w analizie ekonomicznej aspekty prawdopodobnego sposobu refundacji wnioskowanej technologii (wspólna grupa limitowa z wenlafaksyną; rozdział 2.1.), wyniki analizy przy

uwzględnieniu odrębnej grupy limitowej zostały przedstawione wyłącznie jako dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości celem przedstawienia AOTMiT wszystkich potencjalnych konsekwencji związanych z refundacją wnioskowanej technologii (por. uwaga 1. części II). W ramach tego wariantu uwzględniono jedyne dostępne źródło informacji na temat oczekiwanego kształtu rynku sprzedaży wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji (por. uwaga 2. części II). Koszt jednostkowy prezentacji wnioskowanej technologii, których oczekiwany udział umożliwiłby wyznaczanie limitu jest zbliżony [REDACTED] za DDD na poziomie cen hurtowych brutto) i uwzględnienie nie zmienia istotnie inkrementalnych wyników analizy (np. różnica w koszcie względem wenlafaksyny w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED] w zależności od leku wyznaczającego limit w odrębnej grupie).

Niemniej jednak mając na uwadze oczekiwania AOTMiT analizę wrażliwości rozbudowano o dodatkowe scenariusze (**DSA 29 – DSA 32**) określające wyniki analizy dla odrębnej grupy limitowej wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu wszystkich teoretycznych scenariuszy dotyczących leku wyznaczający limit.

2) „(...) nie testowano również alternatywnych opcji dotyczących długości etapów miareczkowania dawki oraz odstawiania leków, które przyjęto arbitralnie”

Obecność etapu miareczkowania dawki i stopniowej redukcji dawki leków przy jego odstawianiu została przetestowana w ramach analizy wrażliwości. W ramach scenariuszy DSA 20 i DSA 21 analizy wrażliwości pominięto te etapy dla wnioskowanej technologii lub dla komparatorów. Niewielki wpływ tych etapów na wyniki analizy ekonomicznej (np. różnica w koszcie względem wenlafaksyny w zakresie od [REDACTED] w zależności od leku, dla którego pominięto te etapy, tj. duloksetyny lub wenlafaksyny) poskutkowało brakiem poszerzonej analizy wrażliwości dla tego aspektu. Jakikolwiek zmiany w realnym zakresie długości etapów miareczkowania i/lub etapu odstawiania dawki (zmiana dawki co 1-4 tygodni, zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych uwzględnionych w analizach) miałyby mniejszy wpływ niż przedstawione wyniki skrajnych wariantów.

Co więcej, źródła informacji dotyczących przyjętych założeń w w/w zakresie zostały przedstawione w rozdziale 2.3. analizy ekonomicznej. Uwzględniono informacje przedstawione w Charakterystykach produktów leczniczych prezentowanych w analizach. W przypadku wskazania zakresu częstotliwości zmian dawki w Charakterystyce, w opracowaniu przyjmowano wartość najbardziej zbliżoną do wartości przyjętych dla innych technologii lekowych.

Mając na uwadze oczekiwania AOTMiT analizę wrażliwości rozbudowano o dodatkowe scenariusze (**DSA 33 – DSA 36**) określające wyniki analizy dla opcjonalnych długości etapów miareczkowania i/lub etapu odstawiania dawki. Wyniki tych scenariuszy potwierdzają niewielki wpływ tych założeń na wyniki analizy.

Uwaga 3.

Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w analizie Wnioskodawcy brak jest wiarygodnego uzasadnienia dla przyjętego czasu trwania terapii, który przełożono na horyzont czasowy analizy. Argumentacja przedstawiona w analizach nie jest wystarczająca do uznania, że przyjęte wartości są właściwe. Zgodnie z wytycznymi Agencji w analizie minimalizacji kosztów można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.

Ponadto proszę mieć na względzie, iż powyższa uwaga dotyczy również czasu trwania terapii przyjętego w ramach Analizy Wpływu na Budżet.

Odpowiedź:

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących średniego okresu stosowania leków przeciwdepresyjnych w Polsce. Nie wszyscy pacjenci z analizowanej populacji leczeni są przewlekłe, znaczna ich część stosuje analizowane leki epizodycznie z odstępami z brakiem leczenia pomiędzy kolejnymi epizodami dużych depresji. Na tej podstawie horyzont czasowy został przyjęty przy uwzględnieniu aspektów związanych z zalecanym okresem leczenia dużych epizodów depresji oraz dostępnych danych na temat wskazań, w których stosowane są leki przeciwdepresyjne (nawracające epizody depresji, pierwszy epizod depresji).

Na uwagę zasługuje, że przeprowadzenie standardowej analizy minimalizacji kosztów przy uwzględnieniu jednostki czasu (np. roku) pomijałoby potencjalnie ważne aspekty związane ze stosowaniem tych leków, tj.:

- etapy miareczkowania dawki i redukcji tej dawki przy odstawianiu;
- brak przewlekłego przyjmowania leków przeciwdepresyjnych u części pacjentów (pominięcie okresu między epizodami depresji).

Niemniej jednak, mając na uwadze oczekiwania AOTMiT, analizę wrażliwości rozbudowano o dodatkowe scenariusze (**DSA 37 i DSA 38**) w ramach których przyjęto 1-roczy horyzont czasowy (52 tygodnie), przy zachowaniu założeń dotyczących etapu miareczkowania dawki i redukcji tej dawki przy odstawianiu (DSA 37) lub pominięciu tych aspektów (DSA 38).

IV. Uwagi AOTMiT w ramach Analizy Wpływu na Budżet:

Uwaga 1.

Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca w ramach oszacowań liczebności populacji docelowej uwzględnił liczebności populacji ogólnej Polski pod koniec 2017 roku i założył, że wartość ta będzie stała w każdym roku horyzontu czasowego AWB, nie biorąc pod uwagę możliwych zmian wielkości populacji

polskiej. W ramach wariantu epidemiologicznego AWB należało by uwzględnić czynniki mogące wpłynąć na wielkość populacji docelowej, w tym m.in.: zmianę liczebności populacji Polski.

Odpowiedź:

Zmiana liczebności populacji Polski nie jest czynnikiem mogącym istotnie wpłynąć na liczebność wnioskowanej populacji chorych, biorąc pod uwagę wiarygodność dostępnych prognoz liczebności populacji Polski.

Iloczyn parametrów A2-A5 analizy wpływu na budżet, który określa odsetek osób z populacji Polski będących w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynosi, zgodnie z założeniami analizy, 0,058% (zakres testowany w ramach skrajnych scenariuszy: 0,049% – 0,100%).

Tym samym zmiana liczebności populacji wnioskowanej o co najmniej 5% względem liczebności uwzględnionej w analizach (≥ 100 chorych) obserwowana jest dopiero przy zmianie liczebności populacji dorosłych osób z Polski o co najmniej sto tysięcy.

Różnica ta stanowi z reguły błąd absolutny dostępnych prognoz liczebności całej populacji Polski przygotowanych przez GUS (w 2017 roku błąd prognozy wynosił 118,1 tys. osób¹).


Co więcej, wzrost liczebności populacji Polski powodowałby wzrost liczby chorych z analizowanej populacji w Polsce. Nie są dostępne żadne wiarygodne informacje potwierdzające, że liczba chorych na depresję istotnie rośnie z roku na rok (por. rozdział 2.5.2.1. analizy wpływu na budżet). Co więcej, w arkuszu „Ustawienia BIA” modelu decyzyjnego umożliwiono zmianę liczebności chorych z analizowanej populacji w każdym roku analizy wpływu na budżet.

Niemniej jednak odpowiadając na zapotrzebowanie AOTMiT analiza wpływu na budżet została zmodyfikowana – uwzględniono prognozę ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 – 2050 opublikowaną przez GUS², skorygowaną o ekstrapolowaną na lata analizy wartość względną błędu prognozy uwzględniając kumulacyjny charakter błędu prognozy w latach poprzedzających horyzont czasowy analizy.

Uwzględniając modyfikacje modelu poczynione na podstawie kolejnej uwagi (horyzont czasowy obejmujący lata 2020 - 2021) poniżej przedstawiono wpływ uwzględnienia prognozowanej liczebności populacji Polski na liczebność populacji wskazanej we Wniosku względem poprzedniej wersji modelu.

¹ GUS. Monitoring wyników prognozy ludności Polski dla 2017 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/monitoring-wynikow-prognozy-ludnosc-polski-dla-2017-r-,7,6.html>

² GUS. Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 - 2050. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html>



Obserwowane zmiany liczebności populacji docelowej są niewielkie i wynoszą od -0,25% do +0,02% w wariancie „prawdopodobnym” (średnim) i nie przekraczają $\pm 4\%$ w ramach wariantów skrajnych.

Uwaga 2.

Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramach Analizy Wpływu na Budżet Wnioskodawca przeprowadził oszacowania przy założeniu, że produkt leczniczy Depratal zostanie objęty refundacją od stycznia 2019 r. Jednakże biorąc pod uwagę czas trwania procesów refundacyjnych produktów aptecznych w ostatnich 12 miesiącach (mediana ok. 260 dni, Średnia 392 dni) oraz datę złożenia wniosku należało by założyć, iż lek Depratal, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostanie objęty finansowaniem pod koniec 2019 roku lub na początku 2020 roku. Proszę o przeprowadzenie oszacowań przy uwzględnieniu horyzontu czasowego obejmującego okres: styczeń 2020 r. – grudzień 2021 r.

Odpowiedź:

W analizie wpływu na budżet przedkładanej AOTMiT nie określono dokładnych dat horyzontu czasowego. W ramach analizy podstawowej przyjęto stałą w czasie chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku i nie definiowano punktu początkowego analizy wpływu na budżet (por. informacje przedstawione w rozdziałach 2.3. i 2.5.2.1. analizy wpływu na budżet).

W odniesieniu do analizy podstawowej proponowane we wcześniejszej uwadze AOTMiT uwzględnienie trendu czasowego zmiany liczebności populacji ogólnej Polski również nie ma istotnego wpływu na obserwowaną liczebność populacji docelowej, aczkolwiek zwiększały (ale również nieznacznie) zakres wyników obserwowanych w ramach skrajnych wariantów liczebności populacji (por. odpowiedzi do uwagi nr 1 w części IV).

Powyższe oznacza, że wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet w wersji przedkładanej AOTMiT dotyczyć powinny również horyzontu czasowego wskazanego przez analityków AOTMiT (lata 2020 - 2021).

Wyłącznie w ramach wariantu rynkowego analizy, a więc wariantu uwzględnionego wyłącznie w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości, uwzględniono dane dotyczące ekstrapolowanej sprzedaży leków przeciwdepresyjnych na lata 2019 – 2020. Okres ten wybrano, gdyż wiązał się z najniższą niepewnością względem danych empirycznych na których opracowano model prognozy (lata 2013 – 2017). Uznano, że dalsza ekstrapolacja będzie wiązała się ze znacznie wyższą niepewnością, a okres 2019 – 2020 jest wystarczająco wysunięty względem okresu dostępnych danych w celu zachowania zadowalającej wiarygodności.

Niemniej jednak mając na uwadze oczekiwania AOTMiT, analizę wpływu na budżet zmodyfikowano w następujących zakresach:

- liczebność populacji dorosłych osób z Polski została określona w odniesieniu do lat 2020-2021, zgodnie z uwagą IV.1.;
- w ramach wariantu rynkowego oceny liczebności populacji docelowej (scenariusz SA_01 analizy wrażliwości) uwzględniono ekstrapolację dostępnych danych sprzedażowych na lata 2020-2021.

Dodatkowe informacje

Uwaga 1.

Ponadto w ramach Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet Wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnego uzasadnienia dla przyjęcia dawkowania głównego komparatora (wenlafaksyny) powyżej poziomu DDD (100 mg/dzień). Brak jest co prawda w Polsce refundowanych preparatów wenlafaksyny umożliwiających podanie leku w takiej dawce, jednak z uwagi na posługiwanie się w modelu średnim kosztem za miligram substancji czynnej, uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizie średniej dawki wenlafaksyny na poziomie DDD. Powyższe umożliwi zachowanie spójności założeń dotyczących dawkowania leków dla interwencji i komparatorów.

Odpowiedź:

Zgodnie z zapotrzebowaniem AOTMiT analizy zostały zmodyfikowane: docelowa dawka wenlafaksyny została ustalona na poziomie DDD w analizie ekonomicznej (poprzednio: na poziomie całkowitej wielokrotności dawek dostępnych na rynku w Polsce, tj. 112,5 mg/d) i analizie wpływu na budżet; dawka testowana w analizie wrażliwości – na poziomie 112,5 mg/d (scenariusz DSA 22; poprzednio: na poziomie DDD).

Uwaga 2.

Dodatkowo dla zachowania spójności przy szacowaniu średniego kosztu substancji czynnej proszę o zastosowanie przy wyznaczaniu kosztu nierefundowanej duloksetyny średniej ważonej udziałami w

sprzedaży poszczególnych opakowań produktów leczniczych duloksetyny zamiast średniej arytmetycznej.

Odpowiedź:

Nie są dostępne aktualne informacje na temat wielkości tego rynku; w niektórych przypadkach również brakuje cen leków, dla których uzyskano dane sprzedażowe (dane sprzedażowe nier refundowanej duloksetyny przedstawione w arkuszu „Rynek leków”). Niemniej jednak dane wejściowe analizy (parametr D1, komórka 'Ustawienia BIA!J61) zmodyfikowano w oparciu o dostępne dane (średni ważony rynkiem sprzedaży w okresie od lipca do września 2018 roku koszt nier refundowanych preparatów duloksetyny, których cena została zidentyfikowana na podstawie dostępnych baz danych – zmiana kosztu 1 mg z 0,05 PLN na 0,04 PLN).

Uwaga 3.

Ponadto ze względu na ukazanie się dn. 27 grudnia 2018 r. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. uprzejmie proszę o aktualizację cen refundowanych leków zgodnie z aktualnie obowiązującymi.

Odpowiedź:

Zgodnie z zapotrzebowaniem AOTMiT analizy zostały zaktualizowane: uwzględniono aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia oraz aktualne informacje z komunikatów DGL NFZ w zakresie liczby zrefundowanych opakowań leków w 2018 roku (okres: styczeń – październik). Zmodyfikowano dane przedstawione w arkuszu „Leki” modelu.