



UZUPEŁNIENIE

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Quinsair® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą, u których wystąpiła nietolerancja, brak poprawy lub brak stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną

Kraków, sierpień 2020

W odpowiedzi na pismo numer OT.4331.19.2020.JW.8 dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Quinsair, levofloxacinum, roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56 amp., kod EAN: 08025153003014**

stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych Pseudomonas aeruginosa u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) **proszę o przyjęcie następujących wyjaśnień dotyczących uwag AOTMiT:**

Uwaga AOTMiT

Uwaga I. 1.

Informacje zawarte w analizach nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, w zakresie cen technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wnioskodawcy jako koszt standardowej opieki (SoC) przyjęto koszt oparty na AWA dla leku Kalydeco (iwakator) z 2015 roku (AOTMiT OT-4351-21/2015). Koszty leków uwzględnionych w ramach SoC w ww. analizie przyjęte były na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 roku, natomiast koszty świadczeń – na podstawie średniej ceny jednostki rozliczeniowej wyznaczonej na podstawie Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ z świadczeniodawcami w 2014 r. oraz odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Od tego czasu zarówno praktyka kliniczna w ocenianym wskazaniu, jak i koszty uwzględnionych leków i świadczeń uległy zmianie, w związku z czym konieczne jest uaktualnienie tych danych.

Ze względu na fakt, że zachodzi konieczność zmiany wykorzystanych danych, proszę o uwzględnienie najbardziej aktualnego źródła.

Odpowiedź:

Jak wspomniano w treści uwagi, charakter standardowej opieki jak i jej koszt określono w analizach ekonomicznych dla produktu leczniczego Quinsair na podstawie materiałów wtórnych publikowanych na stronach internetowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Koszt standardowej opieki przyjęto na podstawie materiałów do zlecenia dla produktu Kalydeco opublikowanych na stronach internetowych Agencji w 2015 roku. Koszt ten określono na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów z Polski; bezpośrednie dane uzyskane od ekspertów klinicznych nie zostały upowszechnione na stronach internetowych Agencji.

Wnioskodawca nie uzyskał dostępu do tych danych od Vertex Pharmaceuticals (podmiot posiadający prawa majątkowe do materiałów przekazanych Agencji wraz ze wnioskiem o refundację produktu Kalydeco) skutkiem czego nie było możliwe przeprowadzenie szczegółowej aktualizacji tych danych. Niemniej jednak należy się spodziewać, iż zaktualizowany koszt standardowej opieki nie będzie istotnie różny od kosztu uwzględnionego w analizach, gdyż:

- koszt uwzględniony w analizach (dane z lat 2014-2015) jest bardzo podobny do średnich kosztów opieki raportowanych w opublikowanych badaniach z lat 2004 – 2017: Ameljańczyk, 2011 [116], [117]; Stelmach, 2004 [120]; Kopciuch, 2017 [114], [115] (por. tabele 13. i 14. raportu z analizy ekonomicznej). Tym samym wydaje się prawdopodobne, iż zmiany sposobu wycen poszczególnych świadczeń i kosztu niektórych leków nie mają istotnego wpływu na sumaryczny koszt standardowej opieki pacjenta z mukowiscydozą,
- wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dla lat 2015-2019 (tj. w okresie wymaganej aktualizacji danych od publikacji danych z 2014) wzrósł o 4,4% ogółem lub o 7,7% w kategorii zdrowie (tabela poniżej). Uwzględnienie 7,7% wzrostu danych kosztowych raportowanych dla 2014 roku nie spowoduje istotnej zmiany wyników analiz przedkładanych Agencji. Po uwzględnieniu wzrostu tego kosztu zaobserwowano: wzrost ICER tylko o 1,31%-1,58% względem ICER raportowanego w analizie ekonomicznej dla Quinsair; zmianę dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii w BIA o od -0,55% (spadek o 0,55%) do 0,12%. Co więcej, w analizie wrażliwości koszt opieki standardowej był testowany w zakresie od: -67% do +105% wartości uwzględnionych w analizie podstawowej. Tym samym niepewność związana z wysokością kosztu opieki standardowej została dokładnie przeanalizowana w ramach analiz przedkładanych Agencji.

Tabela. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w latach 2015 – 2019.

	CPI „zdrowie” *	CPI *
2015-2019 (aktualizacja do danych z 2020; 100% - rok 2014)	107,7%	104,4%
2019 (100% - rok poprzedni)	103,2%	102,3%
2018 (100% - rok poprzedni)	102,0%	101,6%
2017 (100% - rok poprzedni)	101,2%	102,0%
2016 (100% - rok poprzedni)	99,2%	99,4%
2015 (100% - rok poprzedni)	101,9%	99,1%

* Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2019, 12/2017 i 12/2016

Podsumowując, wnioskodawca nie miał możliwości aktualizacji danych wykorzystanych przy ocenie średniego kosztu standardowej opieki. Niemniej jednak przedstawione powyżej dane świadczą, że to ograniczenie nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej i wyniki analizy wpływu na budżet, o czym świadczą również prezentowane w raportach wyniki analiz wrażliwości.

Niemniej jednak przekazane wraz z niniejszym pismem analizy zostały poddane aktualizacji poprzez uwzględnienie aktualnych danych dotyczących Polski (referencje [37], [62], [111]-[113], [143]-[145] w raportach z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet), tj.:

- Katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych, 1w, przy ocenie kosztów procedur uwzględnionych w analizach;
- Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe i katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych;
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
- Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. (dane wykorzystane do aktualizacji prognozowanej liczby pacjentów leczonych tobramycyną w programie lekowym w Polsce);
- Komunikatów DGL NFZ informujących o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) za okres styczeń-maj 2020 r. i za okres styczeń-grudzień 2019 roku;
- Tablic trwania życia w Polsce.

W/w zmiany spowodowały niewielką zmianę wyników analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet (np. zmiana ICER vs „placebo” o 1-2% względem wartości z analiz przedkładanych Agencji).

Dodatkowo:

- zmodyfikowano horyzont czasowy analizy wpływu na budżet (rozważano refundację wnioskowanej technologii od początku 2021 roku w miejsce roku 2020);
- rozszerzono zakres analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet o scenariusze sugerowane przez AOTMiT w kolejnych uwagach.

Uwaga II.1

Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach porównania z brakiem stosowania antybiotyku wziewnego (placebo) w modelu wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej, w której wyniki badań dla technologii alternatywnej (brak stosowania antybiotyku wziewnego, odpowiadający placebo) pochodzą z badań przeprowadzonych w populacji odbiegającej charakterystyką od wnioskowanej, tj. badań Chuchalin A., A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study, Paediatr Drugs 2007;9 Suppl 1: 21-31 oraz Ramsey B. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic

Fibrosis, N Engl J Med 1999; 340: 23-30. Różnice dotyczą historii wcześniejszej terapii antybiotykami wziewnymi, wieku pacjentów, jak również prawdopodobnie innych aspektów charakterystyki chorych, wynikających z ram czasowych przeprowadzenia ww. badań, co jak wskazano w dokumencie EPAR (Assessment report: Quinsair, 18 December 2014 EMA/CHMP/676680/2014, Corr. 1, Committee for Medicinal Products for Human Use) może wpływać na obserwowaną skuteczność terapii. Ponadto należy wskazać na brak precyzyjnego określenia terapii innych niż badane stosowanych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej, utrudniający możliwość oceny zbieżności postępowania farmakologicznego i nefarmakologicznego zarówno we włączonych badaniach, jak i w porównaniu do polskiej praktyki klinicznej.

Ze względu na fakt, że model analizy wpływu na budżet wykorzystuje efekty zdrowotne modelowane w analizie ekonomicznej, odniesienie się do powyższej uwagi powinno znaleźć odzwierciedlenie w odpowiednich zmianach danych wejściowych do modelu BIA.

Odpowiedź:

Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich, a analizowane wskazanie dotyczy bardzo wąskiej subpopulacji pacjentów z tą jednostką chorobową, tj. dorosłych chorych z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, u których wystąpiła nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej w wyniku terapii kolistyną i tobramycyną. Na podstawie danych epidemiologicznych można oszacować, że w Polsce liczba takich osób wynosi zaledwie kilkanaście, co oznacza, że analizowane schorzenie można uznać za chorobę ultraradką, zgodnie z definicją przedstawioną w Zarządzeniu nr 17/2007 Prezesa NFZ. Efektym tego jest niewielka liczba badań klinicznych dotyczących zastosowania antybiotykoterapii wziewnych w analizowanym wskazaniu oraz ich zróżnicowanie, zarówno pod względem metodologicznym, jak i charakterystyki wyjściowej pacjentów. Jednakże zgodnie z „Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA)” wersja 3.0, opracowanych w 2016 przez AOTMiT: "w sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszcza się przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej”.

W uwzględnionej metaanalizie sieciowej Elborn i wsp. 2016, jako jedno z kryteriów włączenia badań przyjęto, że odsetek chorych leczonych wcześniej antybiotykami w formie wziewnej powinien wynosić $\geq 70\%$ chorych. Finalnie, zapewne z uwagi na zidentyfikowanie relatywnie niewielkiej liczby badań, w analizie uwzględniono również inne badania (Chuchalin i wsp. 2007, Ramsey i wsp. 1999), w których brak było precyzyjnego określenia, jakie wcześniejsze antybiotykoterapie wziewne stosowali pacjenci w nich uczestniczący. Uwzględnienie większej liczby badań (pomimo niepewności co do stosowanych wcześniej terapii wziewnych), w których w jednej z grup była stosowana tobramycyna (a tym samym włączenie większej liczby pacjentów do analizy), mogło jednakże potencjalnie wpłynąć na zwiększenie reprezentatywności i wiarygodności uzyskanych wyników.

Ponadto:

- w wyniku przeprowadzonego dnia 19.08.2020 roku przeglądu medycznych baz danych (PubMed, Embase, Cochrane Library) z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących mukowiscydozy, *Pseudomonas aeruginosa*, tobramycyny oraz placebo, połączonych operatorem „AND” oraz zawężeniem (w PubMed i Embase) do badań randomizowanych, nie zidentyfikowano żadnych nowych badań RCT uwzględniających porównanie tobramycyny z placebo, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia, opublikowanych po 2016 roku (tj. po dacie ostatniego przeszukania baz w opracowaniu Elborn i wsp. 2016). Oznacza to, że nie istnieją nowsze dane, niż uwzględnione w przeglądzie systematycznym Elborn i wsp. 2016, pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego/meta-analizy pomiędzy zastosowaniem lewofloksacyny a placebo (poprzez wspólny komparator – tobramycynę) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (24 tygodnie);
- rozpatrując wiek, do większości badań rekrutowano pacjentów w wieku ≥ 6 roku życia, ale finalnie w 9/11 badań uwzględnionych w opracowaniu Elborn i wsp. 2016, średni wiek włączonych chorych przekraczał 18 lat, co wskazuje na to, że uczestniczyli w nich w większości dorośli pacjenci. W przypadku badania Chuchalin i wsp. 2007 średni wiek chorych wynosił około 15 lat, co mogło się przełożyć na potencjalnie lepszy stan zdrowia pacjentów czy lepsze efekty zastosowanej terapii, niż w przypadku badań dla lewofloksacyny, z kolei w badaniu Ramsey i wsp. 1999, średni wiek pacjentów wynosił około 21 lat (ponad połowę chorych stanowiły osoby dorosłe), a więc w relatywnie wysokim stopniu odpowiadał przyjętym w tym zakresie kryteriom;
- co istotne, badanie Chuchalin i wsp. 2007 przeprowadzono w 3 krajach europejskich: **Polsce**, Węgrzech i Rosji.

Uwzględniając powyższe argumenty, wykorzystane badania stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące wykorzystania antybiotykoterapii wziewnych w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*, stąd pomimo wspomnianych wcześniej ograniczeń, wyniki metaanalizy sieciowej Elborn i wsp. 2016 zostały uznane za wystarczająco wiarygodne. W Analizie klinicznej uzupełniono w odpowiednich rozdziałach (streszczeniu, dyskusji i wnioskach) dane dotyczące porównania lewofloksacyny z placebo na podstawie przeglądu Elborn i wsp. 2016 oraz omówiono szerzej populację włączoną do badań Chuchalin i wsp. 2007 i Ramsey i wsp. 1999.

Żadne z odnalezionych badań klinicznych nie odzwierciedlały w pełni sytuacji pacjentów z analizowanej populacji, dla których w chwili obecnej nie są dostępne żadne opcje terapeutyczne. Po wyczerpaniu możliwości stosowania tobramycyny i kolistyny, lekarz prowadzący terapię pacjenta z mukowiscydozą staje przed sporym dylematem jakie leczenie zastosować; czy np. kontynuować stosowanie nieskutecznych opcji terapeutycznych czy stosować niekonwencjonalne lub eksperymentalne terapie. Taka sytuacja kliniczna rzadko znajduje odzwierciedlenie w prospektywnych badaniach klinicznych. Z tego względu w analizie ekonomicznej wykorzystano źródła informacji pozwalające określić efekt kliniczny porównywanych interwencji w populacji chorych o zbliżonej charakterystyce do populacji

wnioskowanej – wykorzystano dane obrazujące globalny efekt stosowania porównywanych interwencji w szerszej populacji od wnioskowanej. Możliwe więc, że wyniki zdrowotne placebo uzyskane w populacji chorych o krótszej historii leczenia czy braku niepowodzenia terapii kolistyną i tobramycyną w wywiadzie są lepsze od wyników zdrowotnych, które uzyskano by wśród pacjentów z wnioskowanej populacji.

Uwaga II.2

Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z niespełnieniem powyższego wymagania, nie zostały spełnione również wymagania określone w § 6 ust. 1 pkt 2-6 Rozporządzenia.

Wyjaśnienie: Jak wynika z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Quinsair może być podawany wyłącznie z nebulizatorem Zirela podłączonym do kontrolera eBase i jednostki centralnej eFlow rapid (pkt. 6.6 ChPL, Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania). Nebulizator Zirela wchodzi w skład wnioskowanego opakowania produktu Quinsair, tym samym jego koszt został uwzględniony w przedłożonych analizach. Kontroler eBase i jednostka centralna eFlow rapid wymagają dodatkowego zakupu. Inhalatory i nebulizatory stosowane w mukowiscydozie znajdują się na liście wyrobów medycznych refundowanych przez NFZ, a ich koszty są ponoszone całkowicie przez NFZ do wyznaczonego limitu. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. z 2019 r. poz. 1267), limit finansowania ze środków publicznych dla nebulizatora (generatora aerozolu) lub głowicy do inhalatora membranowego wynosi 150 zł i jest odnawialny co 6 miesięcy. Limit finansowania dla sprężarki powietrza lub inhalatora membranowego ustalono na poziomie 800 zł raz na 4 lata. Skutkuje to naliczeniem dodatkowych kosztów nieuwzględnionych w analizie po stronie płatnika. Biorąc pod uwagę ceny kontrolera i jednostki centralnej znacznie przewyższające obowiązujące limity finansowania, w dużej części koszt zakupu będzie także po stronie pacjenta – ten koszt również nie został uwzględniony w analizach. Ponadto ww. Rozporządzenie zakłada limit cen napraw zakupionego sprzętu na poziomie 0 zł, zatem koszt eksploatacji znajduje się całkowicie po stronie świadczeniobiorcy. Podsumowując, w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów kontrolera eBase i jednostki centralnej eFlow rapid, które zostały wskazane przez ChPL jako jedyne urządzenia możliwe do stosowania z lekiem Quinsair. Skutkuje to niedoszacowaniem kosztów ocenianej technologii (zarówno z perspektywy płatnika, jak i perspektywy wspólnej) w porównaniu z głównym komparatorem w obu analizach i może mieć znaczący wpływ na wyniki.

Odpowiedź:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (rozdział 6.6.) „Produktu leczniczego Quinsair nie należy używać z innym rodzajem nebulizatora ani głowicy”.

Nebulizator Zirela i głowica Zirela dostarczone są w opakowaniu produktu leczniczego Quinsair, a więc ich koszt został uwzględniony w analizach. Zapisy w Charakterystyce Produktu Leczniczego Quinsair teoretycznie nie wykluczają wykorzystania innych urządzeń niż kontroler eBase czy jednostki centralnej eFlow rapid (która zawiera już kontroler eBase) – wymagania dotyczą systemu Zirela. Niemniej jednak zgodnie z informacjami uzyskanymi od dystrybutora jednostki centralnej PARI eFlow Rapid, nebulizator Zirella powinien być stosowany ze sprzętem opartym na kontrolerze eBase.

Wydaje się, że najdroższym sprzętem do inhalacji opartym na kontrolerze eBase i stosowanym przez pacjentów z mukowiscydozą jest jednostka centralna PARI eFlow Rapid o cenie detalicznej wynoszącej około 3 200 PLN (na podstawie oferty dystrybutora Medicom Zabrze).

Niemniej jednak w analizach przedkładanych Agencji uznano, że koszt tego sprzętu nie jest kosztem różniącym porównywane schematy terapeutyczne, gdyż:

- populację docelową stanowią pacjenci, którzy stosowali (kolistyna i tobramycyna) i nadal stosują (w ramach SoC) leki w nebulizacji, posiadają więc odpowiedni sprzęt medyczny. **Aspekt ten został potwierdzony przez prof. Dorotę Sands, która uznała za racjonalne założenie, że pacjenci z analizowanej populacji mają odpowiednie urządzenia,**
- koszt zakupu takiego sprzętu wśród pacjentów z mukowiscydozą często nie obciąża budżetu NFZ, czy portfeli pacjentów i ich opiekunów. Fundacje i stowarzyszenia często przekazują lub wypożyczają sprzęt pacjentom. W innych przypadkach koszt sprzętu może być pokrywany ze środków Państwowego Funduszu Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych (PFRON) i jako koszt transferowy nie powinien zostać uwzględniany w analizie ekonomicznej z wybranych perspektyw ekonomicznych.

Na podstawie informacji uzyskanych od Fundacji MATIO i Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą ustalono, że pacjenci z Polski mają dostęp do analizowanego sprzętu. Niemniej jednak nie było możliwe precyzyjne określenie w jaki sposób jest finansowany zakup tego sprzętu u poszczególnych pacjentów.

Mając na uwadze stanowisko Agencji przedstawione w komentarzu, w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono koszt zakupu eFlow Rapid u 50% pacjentów z analizowanej populacji, testując tym samym niepewność związaną z dostępnością do eFlow Rapid wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. Założono, że koszt tego sprzętu będzie pokrywany przez NFZ (do wysokości 800 PLN zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. z 2019 r. poz. 1267)) i pacjenta lub jego opiekuna.

Uwzględnienie tego aspektu nie miało istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej (wzrost ICER względem „placebo” tylko o 0,16% do 0,67%) oraz wyniki analizy wpływu na budżet (zmiana dodatkowych nakładów finansowych NFZ w zakresie od 0,2% do 0,7%; zmiana dodatkowych nakładów finansowych NFZ i pacjentów w zakresie od 0,7% do 2,9%).

Dodatkowo ustalono, że realizacja hipotetycznego, skrajnego scenariusza zakładającego zakup nowego sprzętu eFlow rapid przez pacjenta co 4 lata (koszt 3 200 PLN¹) również nie wpłynie istotnie na wyniki analizy ekonomicznej. Scenariusz ten spowoduje wzrost kosztu wnioskowanej technologii w analizie ekonomicznej średnio o ████████ PLN w horyzoncie czasowym 20 lat, zwiększając ICER maksymalnie o 1,8% względem wartości pomijających koszt dodatkowego sprzętu medycznego. Należy jednak podkreślić, że ww. scenariusz nie odzwierciedla praktyki klinicznej ze względu na charakter populacji w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i wynikający z niej dostęp do odpowiedniego sprzętu, który może być udostępniany przez Fundacje i Stowarzyszenia lub finansowany ze środków finansowych PFRON.

Brakuje informacji na temat kosztów użytkowania sprzętu medycznego przez pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. Wydaje się prawdopodobne, że Fundacja pokrywa koszty napraw sprzętu wypożyczonego. Co więcej koszt naprawy nowego sprzętu w trakcie trwania okresu gwarancyjnego (2 lata od zakupu) pokrywany jest przez producenta sprzętu.

Na podstawie informacji uzyskanych od przedstawicieli Fundacji MATIO i Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą ustalono, że analizowany sprzęt wymaga jedynie wymian nebulizatora lub głowicy najrzadziej co 3 miesiące. Co ważne nebulizator wraz z głowicą dostarczany jest w pudełku z lekiem Quinsair®, więc nie stanowi dodatkowego kosztu po stronie wnioskowanej technologii, nawet wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, którzy po niepowodzeniu leczenia kolistyną i tobramycyną podawanych w nebulizacji, nie posiadają odpowiedniego sprzętu.

Uwaga II.3

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Oraz Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, 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 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto placebo, czyli standardową opiekę medyczną (SoC) w analizowanym wskazaniu. W analizie wskazano koszt tej opieki, natomiast nie wyszczególniono jakie leki i świadczenia wchodzi w skład SoC. Z tego względu zachodzi niepewność co do zgodności technologii alternatywnej w postaci placebo/braku stosowania antybiotyku wziewnego między analizą kliniczną a analizą ekonomiczną i wpływu na budżet. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że zgodnie z definicją technologii opcjonalnej wskazaną w § 3 pkt 9 Rozporządzenia „placebo” nie może stanowić komparatora w analizach farmakoekonomicznych. W przypadku braku stosowania

¹ Średni, zdyskontowany koszt w horyzoncie analizy wpływu na budżet ustalono wpisując formułę =AP12*JEŻELI(MOD(A12;ZAKR(4*365,25/\$B\$7/7;0))=0;3200;0)*G12 w komórkę BQ12 arkusza „Model” skoroszytu Excel zawierającego model AE i BIA. Formułę komórki BQ12 przeciągnięto na zakres BQ12:BQ272.

antybiotykoterapii wziewnej, chorzy są poddawani leczeniu objawowemu oraz innym terapiom stosowanym w przebiegu mukowiscydozy, co powinno zostać doprecyzowane w przedłożonych analizach.

Odpowiedź:

Jak wspomniano w odpowiedzi na uwagę II.1 bardzo trudno jest określić praktykę kliniczną wśród chorych dla których w chwili obecnej nie są dostępne żadne opcje terapeutyczne. Po wyczerpaniu możliwości stosowania tobramycyny i kolistyny, lekarz prowadzący terapię pacjenta z mukowiscydozą staje przed sporym dylematem jakie leczenie zastosować: czy np. kontynuować stosowanie nieskutecznych opcji terapeutycznych, czy stosować niekonwencjonalne lub eksperymentalne terapie. Decyzje podejmowane są prawdopodobnie indywidualnie i nie jest możliwe określenie postępowania charakterystycznego dla większości pacjentów z analizowanej populacji.

Co więcej, koszt standardowej opieki określono na podstawie opracowania wtórnego (materiałów do zlecenia dla Kalydeco opisującego wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych z Polski; por. uwaga nr I.1), zaakceptowanego przez AOTMiT uprzednio przy zleceniach dla m.in. produktów Kalydeco i Orkambi. Uznano tym samym, iż wykorzystane dane w zadowalający sposób odzwierciedlają postępowanie terapeutyczne przeprowadzane standardowo wśród pacjentów z mukowiscydozą w Polsce. Zgodnie z dostępnymi danymi na standardową opiekę oraz leczenie zaostrzeń składały się wszystkie dostępne pacjentowi z mukowiscydozą sposoby postępowania w Polsce, w tym: farmakoterapia (*Dornasum alfa, Salbutamolium, Ipratropii bromidum, Budesonidum, Fluticasonum, Tobramycinum, Azithromycinum, Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum, Ciprofloxacinum, Omeprazolium, Colistinum, Fenoterolum + Ipratropii bromidum, Fluconazolium, Acidum ursodeoxycholicum, Amikacyna, Ceftazydym, Imipenem+Cilastatin, Piperacillin+Tazobactam, Meropenem*), enzymy trzustkowe, wyroby medyczne, suplementacja diety (witaminy, preparaty żywieniowe, fosfolipidy), fizjoterapia, rehabilitacja, badania ambulatoryjne i pobyty szpitalne.

Ponieważ dane dotyczące standardowej opieki dotyczyły szerszej populacji od wnioskowanej, można jedynie przypuszczać, że wśród pacjentów z wnioskowanej populacji, przy braku dostępu do leku Quinsair®, koszty tej opieki mogą być nawet wyższe (np. w przypadku kontynuacji leczenia tobramycyną lub kolistyną). Uwzględnienie danych dotyczących szerszej populacji chorych (prawdopodobnie o lepszym rokowaniu niż pacjenci z analizowanej populacji) stanowi więc konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

Uwaga III.1

1. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera:

- przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wraz z oszacowaniami dotyczącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia);

- zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia);

- wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Do wniosku refundacyjnego nie załączono dokumentu opisującego założenia i wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Odpowiedź:

Do niniejszego pisma dołączono zaktualizowaną analizę racjonalizacyjną. Zmiany obejmują zarówno informacje w modelu jak i informacje w raporcie z analizy racjonalizacyjnej.