

Warszawa, 07.11.2022 r.

Sz. P.
Dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
Ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042; Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059; Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066; znak sprawy: OT.4231.32.2022.MR.24

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo z dnia 13 października 2022 roku, znak OT.4231.32.2022.MR.24, w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego **Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042; Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059; Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066** względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 2021 r., poz. 74), AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH, będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnione analizy HTA w wersjach 1.3. wraz z komentarzami do poszczególnych uwag Analityków Agencji sformułowanych w piśmie, które przedstawiono poniżej.

I. Uwaga do całości analiz:

Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom uzgodnionego programu lekowego (UPL). W ramach analiz populację zdefiniowano zgodnie z zapisami ChPL Trepulmix

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W szczególności przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

W kontekście odpowiedzi Wnioskodawcy na pismo nr OT.4231.32.2022.MR.18 należy wskazać, że UPL precyzyjnie definiuje populację docelową. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego w zakresie populacji pacjentów może dotyczyć oceny profilu bezpieczeństwa leku.

W konsekwencji błędnego w opinii Agencji podejścia do zdefiniowania populacji docelowej, w analizach Wnioskodawcy przyjęto nieprawidłowy komparator.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ refundowaną technologię opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W opinii Agencji obecnie u pacjentów z populacji docelowej zgodnie z wytycznymi klinicznymi refundowane są: BPA (należałoby uznać za refundowaną technologię opcjonalną zgodnie z pracą Kopeć 20211) oraz przeszczepienie płuc.

W ramach analizy dodatkowej dopuszczalne byłoby uwzględnienie jako technologii opcjonalnej riocyguatu stosowanego poza wskazaniami refundacyjnymi (co wymagałoby innego podejścia do szacowania kosztów

niż zastosowane w analizach Wnioskodawcy) oraz leków stosowanych off-label, które standardowo wykorzystywane są w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.

W przypadku nieuznania ww. technologii medycznych za technologie opcjonalne, zgodnie z Rozporządzeniem, analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Odnosnie zapisów wytycznych ERS 2021, na które Wnioskodawca powołuje się w odpowiedzi na pismo nr OT.4231.32.2022.MR.18, należy zauważyć, że w dokumencie jedną ze strategii proponowanych chorym na CTEPH jest zastosowanie doustnej terapii skojarzonej (ang. „Oral combination therapy is a common practice in CTEPH (...).”). Zgodnie z ChPL Trepulmix, treprostynil jest przeznaczony do podawania podskórnego.

Odpowiedź:

Wnioskodawca podtrzymuje wybór riocyguatu jako komparatora dla treprostynilu i jednocześnie przekazuje komentarz do zaistniałej w toku procesu refundacyjnego sytuacji.

[REDACTED]

W trakcie procesu refundacyjnego otrzymano od Ministra Zdrowia pismo z prośbą o akceptację projektu przedmiotowego programu lekowego, w którym znalazły się zmiany zapisów [REDACTED]

[REDACTED]

Co więcej, w ramach szczegółowych kryteriów wskazano w jakich subpopulacjach możliwe będzie zastosowanie odpowiednio [REDACTED]

Całokształt tych działań doprowadził do sytuacji patowej, w której pomimo przedstawienia w raporcie HTA możliwie najszerszego zestawu dostępnych dla wnioskowanej interwencji danych, nie jest możliwe zaopatrzenie w dowody każdej z powstałych subpopulacji chorych. W konsekwencji procedowanie wniosku zatrzymało się na etapie oceny spełniania minimalnych wymagań i poszukiwania kolejnych komparatorów i kolejnych sposobów postępowania, które każdorazowo okazały się być niewystarczające. Wnioskodawca pragnie podkreślić, iż przedłożone analizy obejmują możliwie najszerszy zakres danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Ponadto, dla wnioskowanego wskazania dowody dla każdego potencjalnego komparatora są

ograniczone i niskiej jakości, w związku z czym dokonywanie porównań czy wręcz zestawień wyników nie dostarczyłoby dodatkowych, wiarygodnych danych, na podstawie których możliwe byłoby pełniejsze wnioskowanie nt. analizowanej interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Riocyguat nie znajduje się na wykazie MZ zawierającym produkty lecznicze niepodlegające finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych a więc należy uznać, że może być objęty finansowaniem w ramach RDTL, [REDACTED]

[REDACTED]

- 2. 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: W analizie ekonomicznej (AE), analizie wpływu na budżet (AWB) oraz analizie racjonalizacyjnej wykorzystano nieaktualny na dzień złożenia wniosku Komunikat DGL ws. wartości refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń – grudzień 2020 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępny był Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-X 2021 opublikowany 19.01.2022 r.2; Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2021 r. z 28.12.2021 r. Na dzień złożenia wniosku dostępny był także Raport refundacyjny opublikowany 31.01.2022 r.

o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-listopad 2021 r.

Wyjaśnienie: W AE i AWB wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku sprawozdanie NFZ za rok 2020, podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępna była Uchwała Nr 37/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2021 r.5

Agencja zwraca się z prośbą, aby w analizach uwzględnić aktualne na dzień złożenia uzupełnień dane NFZ.

Odpowiedź:

W analizach zaktualizowano dane NFZ.

II. w ramach analizy ekonomicznej:

- 1. Nie przedstawiono analizy ekonomicznej, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy (§5 ust. 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W odpowiedzi na pismo nr OT.4231.32.2022.MR.18 Wnioskodawca wskazał, iż: „Dawkowanie riocyguatu zgodne z zalecanym w ChPL Adempas jest tożsame z dawkowaniem tego leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w związku z czym testowanie wskazanego przez Analityków wariantu analizy nie jest uzasadnione.”

Powyższa argumentacja nie znajduje potwierdzenia w wynikach badania CHEST-1 przedstawionych w publikacji Ghofrani 2013, gdzie wskazano, że w 16 tyg. badania 77% pacjentów przyjmowało dawkę riocyguatu na poziomie 2,5 mg trzy razy dziennie.

W opinii Agencji rzeczywiste dawkowanie riocyguatu powinno być uwzględnione w ramach analizy podstawowej AE, a także w ramach oszacowań kosztów AWB. Przeprowadzenie szacunków przy zastosowaniu nominalnych dawek riocyguatu na podstawie ChPL Adempas prowadzi do wyższych kosztów po stronie komparatora w ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów.

Odpowiedź:

W analizach uwzględniono dodatkowy wariant dawkowania RIOCI.

- 2. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii w ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (§5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).*

Odpowiedź:

Uwaga została uwzględniona.

3. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy i jednocześnie oszacowania i kalkulację, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6 nie zostały przedstawione w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§5 ust. 5 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach AE nie przedstawiono oszacowań z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Odpowiedź:

W analizach, w wersji 1.2 (w odpowiedzi na pismo otrzymane 16 września 2022 r., znak OT.4231.32.2022.MR.18) został zamieszczony poniższy fragment:

[REDACTED]

Dodatkowo w wersji 1.3 (w odpowiedzi na pismo otrzymane 13 października 2022 roku, znak OT.4231.32.2022.MR.24) zaznaczono w etykietach tabel, [REDACTED]

[REDACTED]

4. *Jeżeli horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§5 ust. 7 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto 5-letni horyzont czasowy i jednocześnie nie dyskontowano kosztów. 4

Odpowiedź:

Uwaga została uwzględniona.

III. w ramach analizy wpływu na budżet

1. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, natomiast 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, nie zostały przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 6. ust. 4 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach AWB nie przedstawiono oszacowań z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Odpowiedź:

W analizach, w wersji 1.2 (w odpowiedzi na pismo otrzymane 16 września 2022 r., znak OT.4231.32.2022.MR.18) został zamieszczony poniższy fragment:

[REDACTED]

Dodatkowo w wersji 1.3 (w odpowiedzi na pismo otrzymane 13 października 2022 roku, znak OT.4231.32.2022.MR.24) zaznaczono w etykietach tabel, [REDACTED]

[REDACTED]

Z poważaniem,

Jacek Kalinowski
Pełnomocnik