

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.32.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Trepulmix (treprostynil) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

- 1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Katarzyna Klos

Dotyczy wniosk/ów u będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Trepulmix (treprostynil) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 z poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 poz. 1285 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- X **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)*,
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)*, tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Jestem pracownikiem firmy AOP Orphan Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o. reprezentującej podmiot odpowiedzialny w postępowaniu o objęcie refundacją leku Trepulmix oraz pobieram comiesięczne wynagrodzenie z firmy AOP Orphan Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o. za wykonywaną pracę.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25.11.2022 Katarzyna Klos

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25.11.2022 Katarzyna Klos

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna – dotyczy wyboru komparatora dla treprostynilu	<p>Zdaniem Wnioskodawcy wybór riocyguatu jako komparatora dla treprostynilu jest w pełni prawidłowy. Wskazanie przez Analityków Agencji argumentów przeciwnych uznaniu RIOG za komparator dla wnioskowanej interwencji jest konsekwencją zmian zapisów programu lekowego, które nastąpiły w toku ich konsultacji na poziomie MZ.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>W trakcie procesu refundacyjnego otrzymano od Ministra Zdrowia pismo z prośbą o akceptację projektu przedmiotowego programu lekowego, w którym znalazły się zmiany zapisów [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Co więcej, w ramach szczegółowych kryteriów wskazano w jakich subpopulacjach możliwe będzie zastosowanie odpowiednio [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>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 okazywały 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 niż przedstawione w przedłożonych analizach wnioskowanie nt. analizowanej interwencji. Wskazanie w AWA, że „Dowody naukowe</p>

przedstawione w AKL Wnioskodawcy nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu zdefiniowanego zapisami UPL.” a jednocześnie w innym miejscu, że „Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił najlepsze dostępne dane” jest niespójne wewnętrznie, jednak w pełni odzwierciedla istotę problemu decyzyjnego, przed którym stanęli wykonawcy raportu HTA, Wnioskodawca i Analitycy Agencji.

[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]

Rozdział
3.6, str. 30

„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 Kopec 2021) 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. Leku Trepulmix (treprostynil) nie porównano z wyżej wymienionymi technologiami medycznymi.”

Komentarz:

Wnioskodawca uważa za niezasadne uznanie BPA i przeszczepienia płuc za technologie alternatywne dla farmakoterapii w postaci treprostynilu.

Poniżej przedstawiono argumenty uzasadniające zaprezentowane stanowisko.

1) BPA:

- zabieg BPA może być rozważany w skojarzeniu z dowolną terapią jako uzupełniająca metoda leczenia [ERS 2021]. Nie należy postrzegać leczenia BPA jako alternatywy dla leczenia farmakologicznego, jednak jako leczenie uzupełniające;
- po zastosowaniu BPA u wielu chorych nadal konieczne jest leczenie uzupełniające w postaci farmakoterapii, ze względu na utrzymujące się CTEPH (przetrwałe lub nawracające) u 64,7% chorych [Kopeć 2021];
- BPA nie powinno być stosowane do czasu wyczerpania innych ustalonych technik. Należą do nich terapie lekowe zalecane u chorych nieoperacyjnych [Cologne Consensus Conference 2018].

2) Przeszczepienie płuc:

- po wyczerpaniu wszystkich innych możliwych opcji leczenia można rozważyć przeszczepienie płuc u kwalifikujących się chorych (brak istotnych chorób współistniejących, wiek biologiczny <60 lat) [Cologne Consensus Conference 2018];
- jest ostatnią (ratunkową) opcją leczenia u chorych na CTEPH po wyczerpaniu wszystkich innych opcji leczenia (BPA, PEA, leczenie farmakologiczne) w wysoce wyselekcjonowanej subpopulacji chorych i w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych [Faccioli 2022];
- głównymi kryteriami kwalifikującymi do przeszczepienia płuc u chorych na CTEPH są:
 - I. niepowodzenie lub wykluczenie innych procedur u chorych z przetrwałym nadciśnieniem płucnym i możliwością późniejszego pogorszenia funkcji prawej komory;
 - II. niemożność odstąpienia od ECMO po PEA;
 - III. IV stadium CTEPH [Faccioli 2022];
- Przeszczepienia płuc u chorych na CTEPH są wykonywane bardzo rzadko. Szacuje się, że przeszczepienie płuc wykonywane jest u < 1,5% populacji chorych na PAH na świecie, co oznacza, że u chorych na CTEPH odsetek ten jest jeszcze niższy [Faccioli 2022].

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną,

	<p>co implikuje porównanie z komparatorem w postaci riocyguatu [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Ponadto, zgodnie z zapisami wytycznych ERS 2021 jedną ze strategii proponowanych chorym na CTEPH jest zastosowanie terapii skojarzonej. W przypadku chorych, u których monoterapia RIOC okazała się być nieskuteczna, należy zastosować terapię skojarzoną, która polega na kontynuowaniu terapii RIOC wraz z rozpoczęciem terapii TRE. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] W tej sytuacji w pełni zasadne jest dokonanie porównania terapii skojarzonej TRE+RIOC względem monoterapii RIOC.</p>
<p>Rozdział 4.1.1., Tabela 11</p>	<p><i>„Populację zdefiniowano zgodnie z zapisami ChPL Trepulmix [REDACTED]</i></p> <p><i>Określona w ten sposób populacja jest szersza od szczegółowo opisanych subpopulacji zdefiniowanych w ramach UPL”</i></p> <p>Komentarz: Populacja docelowa dla treprostynilu została zdefiniowana zarówno na podstawie ChPL Trepulmix, jak również na podstawie zapisów wnioskowanego programu lekowego. Oznacza to, że obejmuje ona w całości populację rejestracyjną [REDACTED]</p> <p>Analogiczna sytuacja ma miejsce w odniesieniu do riocyguatu, który jest obecnie objęty refundacją w ramach programu B.74 pt. Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w klasie II i III wg NYHA, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Uwzględniając powyższe uzasadnienie należy wnioskować o braku podstaw do stwierdzenia, że populacja zdefiniowana na podstawie ChPL [REDACTED] jest szersza niż ta zdefiniowana w ramach UPL, ponieważ dokładnie w taki sposób zapisy tego programu poszerzają populację wnioskowaną dla treprostynilu.</p>
<p>Rozdział 4.1.3., str. 33</p>	<p><i>„Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono; jeden przegląd systematyczny (Chen 2021); jedno randomizowane badanie kliniczne Sadushi-Kolici 2019 (badanie CTREPH), w którym porównano stosowanie TRE w wysokiej dawce z TRE w niskiej dawce (odpowiadającej placebo); dwa badania, na potrzeby porównania pośredniego w których przedstawiono wyniki porównania RIOC vs PLC (CHEST-1 i CHEST-2) oraz trzy badania o niższej jakości: Sadushi-Kolici 2012 (kohortowe, obserwacyjne, jednośrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną); Skoro-Sajer 2007</i></p>

(badanie obserwacyjne, kohortowe, z historyczną grupą kontrolną) i Lang 2006 (Retrospektywne, jednoramienne, otwarte).
W ramach AWA przedstawiono wyniki badania CTREPH, porównania pośredniego TRE vs RIOCI Wnioskodawcy oraz dodatkowo badania Skoro-Sajer 2007, pomocniczego badania uwzględnionego w EPAR Trepulmix, do którego włączono pacjentów z CTEPH.”

Komentarz:

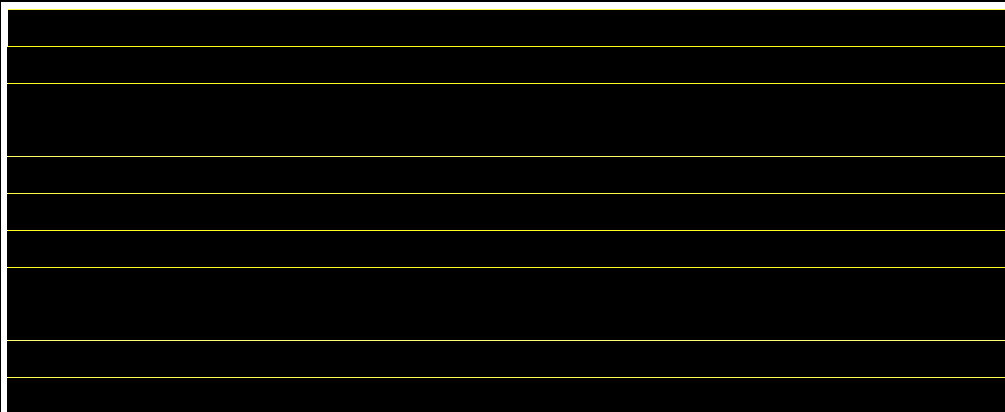
Do analizy klinicznej w wyniku przeglądu systematycznego włączono powyższe źródła danych oraz wskazano, że „Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 25.07.2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.”

Tym samym należy podkreślić, że wykorzystano wszystkie dostępne aktualnie źródła danych pozwalające na możliwie najszerszą prezentację danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa TRE w populacji chorych na CTEPH.

W ChPL Trepulmix nie odniesiono się do stosowania TRE w skojarzeniu z RIOCI. Natomiast w wytycznych ESC/ERS 2022 wskazano, że u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć zastosowanie RIOCI w skojarzeniu z TRE. [REDACTED]

[REDACTED] Dlatego też w PICOS wskazano, że „włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania treprostynilu w monoterapii, jak i takie, które dotyczą stosowania analizowanej interwencji w skojarzeniu z riocyguatem.”

Nie istnieją badania pozwalające na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej RIOCI+TRE w populacji chorych na CTEPH, dlatego autorzy analizy klinicznej zdecydowali o uzupełnieniu opracowania o dowody dla skuteczności zastosowania terapii skojarzonych względem monoterapii w populacji chorych na CTEPH z rozszerzeniem populacji o chorych na PAH, które jest jednostką chorobową bardzo podobną histologicznie do CTEPH. Dokonano również oceny korzyści klinicznej z dodania TRE do monoterapii, gdzie wykorzystano doniesienia dla sildenafilu, który cechuje się mechanizmem działania zbliżonym do riocyguatu. Analiza weryfikacyjna nie zawiera odwołania do tych uzupełnień oraz do wniosków sformułowanych na ich podstawie.



	<p>[REDACTED]</p> <p>Komentarz: Wnioskodawca pragnie podkreślić, iż subpopulacje wskazane powyżej powstały wyłącznie w toku uzgodnień zapisów programu lekowego na poziomie MZ. Autorzy analizy klinicznej dołożyli wszelkich starań w celu poszerzenia zakresu przedstawionych w analizie dowodów dla tak zdefiniowanych grup chorych, jednak nie było to możliwe, gdyż takich danych nie ma. W analizie klinicznej przedstawiono uzupełnienie danych dla porównania terapii skojarzonej z monoterapią, jednak w AWA nie odwołano się do nich pomimo, iż choć nie na podstawie precyzyjnych danych, to stanowią jedyną możliwość wnioskowania o skuteczności terapii skojarzonej RIOC i TRE. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 40</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>Komentarz: Jak wskazano wcześniej, w związku z pełną świadomością zakresu posiadanych dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo treprostynilu, pierwotnie [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Włączenie tej podgrupy chorych do populacji docelowej nastąpiło wyłącznie w związku ze zmianą zapisów UPL względem pierwotnej wersji programu lekowego, który był złożony jako załącznik do wniosku refundacyjnego.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 40</p>	<p><i>„odsetek pacjentów w klasie czynnościowej IV również był niewielki (łącznie w badaniu 8 pacjentów (8%), z czego 3 zostało przypisanych do grupy leczonych TRE w wysokiej dawce).”</i></p> <p>Komentarz: Odsetek chorych w klasie czynnościowej IV w badaniu CTREPH był stosunkowo niewielki, jednak został on przez EMA uznany za wystarczający do tego, aby wskazaniem rejestracyjnym objąć również tych chorych. Bardzo istotne jest w tym miejscu podkreślenie ciężkości stanu klinicznego chorego w IV klasie czynnościowej oraz znacząco ograniczonych możliwości zastosowania skutecznej terapii, która w przypadku takich chorych może być traktowana jako terapia ratująca życie.</p>

<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 40</p>	<p><i>„Badanie CTREPH nie odnosi się do roli BPA, która obecnie, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, stanowi jeden z filarów leczenia pacjentów z CTEPH w ramach terapii multimodalnej. W momencie rozpoczęcia badania, BPA nie stanowiło powszechnej praktyki klinicznej.”</i></p> <p>Komentarz: Nie można oczekiwać, aby badania kliniczne zaprojektowane w celu porównania 2 interwencji odnosiły się do interwencji, które mogą zostać zastosowane komplementarnie. Co więcej, nie jest zasadne wskazanie BPA jako komparatora dla TRE (argumenty przytoczono w jednym z komentarzy powyżej)</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 40</p>	<p><i>„Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania CTREPH wskazuje na nierównomierny rozkład między grupami pod względem wieku pacjentów oraz stosunku kobiet i mężczyzn. W dokumencie EPAR Trepulmix podano, że obserwowane różnice były istotne statystycznie. Dla pozostałych parametrów nie odnotowano istotności statystycznej”</i></p> <p>Komentarz: Nie zidentyfikowano danych jednoznacznie świadczących o istotnym klinicznie wpływie płci i wieku na uzyskiwane przez chorych efekty zdrowotne. Co więcej, należy podkreślić, iż średni wiek chorych w grupie badanej i kontrolnej wynosił odpowiednio 68 i 61 lat, co nie wydaje się być różnicą istotną klinicznie.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2., str. 40</p>	<p><i>„Biorąc pod uwagę, że terapia za pomocą TRE jest terapią przewlekłą, ograniczeniem włączonego randomizowanego badania CTREPH jest stosunkowo krótki okres obserwacji tj. 24 tyg. (okres fazy zaślepionej).”</i></p> <p>Komentarz: W Analizie klinicznej Wnioskodawcy przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa TRE z badania CTREPH dla okresu obserwacji wynoszącego 60 miesięcy, co w przypadku analizowanej jednostki chorobowej można uznać za okres optymalny do dokonania obiektywnej oceny wartości klinicznej wnioskowanej interwencji. Odniesienie do wyników uzyskanych w długim okresie obserwacji znajduje się w AWA, jednak dopiero w dalszej części dokumentu.</p>
<p>Rozdział 4.2.1., str. 42</p>	<p><i>„W przypadku chorych z II i IV klasą według NYHA otrzymujących TRE nie odnotowano różnicy znamiennej statystycznie – zmiana dystansu względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 48,22 m oraz 59,73 m.”</i></p> <p>Komentarz: Wyniki 6MWT w podgrupach chorych będących w II i w IV klasie NYHA pochodzą od niskiej liczby chorych i dlatego nie było możliwe wykazanie znamiennej statystycznie różnicy. Należy jednak wskazać, że wielkość zmiany dystansu zarówno w grupie chorych z NYHA=2, jak i tych z NYHA=4 była wyraźnie wyższa niż w pełnej populacji chorych uczestniczących w badaniu.</p>

Rozdział
4.2.2.1, str.
60 oraz
Rozdział
4.3, str. 66

*„Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa
Nie uwzględniono dodatkowych informacji w AWA.*

W AKL Wnioskodawcy dodatkowo przedstawiono jeden przegląd systematyczny (Chen 2021); dwa badania, na potrzeby porównania pośredniego w których przedstawiono wyniki porównania RIOCI vs PLC (CHEST-1 i CHEST-2) oraz dwa badania o niższej jakości: Sadushi-Kolici 2012 (kohortowe, obserwacyjne, jednoośrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną); i Lang 2006 (Retrospektywne, jednoramienne, otwarte).” oraz

„Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla wykonanego porównania pośredniego ze względu na znaczącą rozbieżność pomiędzy badaniami w zakresie okresów obserwacji, dla których raportowano dane o częstości zdarzeń niepożądanych.”

Komentarz:

W AWA nie zostały uwzględnione dane, które są niezbędne do pełnego i w pełni właściwego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie treprostynilu w szerokim kontekście klinicznym.

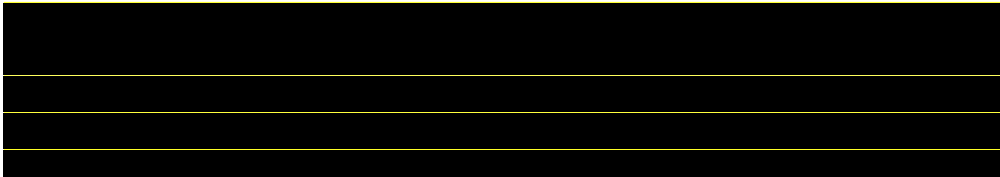
Warto podkreślić, że:

1) przegląd systematyczny Chen 2021 zawiera NMA obejmującą oprócz TRE i RIOCI, również leki stosowane standardowo w leczeniu PAH, tj. sildenafil, bozentan, macytentan, ambrisentan i iloprost. Wyniki NMA jednoznacznie wskazują, że TRE i RIOCI są najskuteczniejszymi spośród wszystkich analizowanych interwencji. Co więcej, wyniki dla porównania TRE z RIOCI świadczą o porównywalnej skuteczności tych leków, co jest w pełni spójne z wnioskiem przedstawionym przez autorów analizy klinicznej Wnioskodawcy;

2) badanie Sadushi-Kolici 2012 było badaniem zawierającym dane dotyczące przeżycia całkowitego z rejestru obejmującego dane dla dorosłych chorych z zaawansowanym, przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym, którzy otrzymywali treprostynil s.c. w ramach leczenia pierwszej linii. Do badania włączono łącznie 111 chorych, w tym 42 chorych z CTEPH oraz 39 chorych z PAH. Z kolei badanie Lang 2006 jest badaniem dotyczącym również populacji mieszanej złożonej z chorych na PAH i CTEPH leczonych TRE, w którym wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata.

W badaniu Sadushi-Kolici 2012 wskaźniki OS po 1, 5 i 9 latach u chorych z CTEPH wynosiły odpowiednio 79%, 60% i 42%, natomiast w grupie chorych z PAH – 86%, 56% i 38%. W przypadku obydwu ww. badań, niezależnie od etiologii nadciśnienia płucnego zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia. Wyniki tych badań jednoznacznie wskazują na długotrwałe utrzymywanie się skuteczności leczenia TRE. Wnioskowanie to jest spójne z informacją przedstawioną w dokumencie EMA 2020.

Dodatkowo, Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił również:

	<p>1) jakościową analizę porównawczą bezpieczeństwa TRE vs RIOG oraz zestawienie profili bezpieczeństwa TRE vs RIOG na podstawie ChPL, gdyż nie było zasadne przeprowadzenie porównania pośredniego w tym zakresie. Na podstawie których sformułowano wnioski o porównywalnych profilach bezpieczeństwa TRE i RIOG;</p> <p>2) uzupełniającą analizę skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii wraz z analizą korzyści klinicznej z dodania TRE do monoterapii.</p> <p>Nie zidentyfikowano żadnej publikacji o wysokiej wiarygodności dotyczącej porównania leczenia skojarzonego względem monoterapii w populacji chorych na CTEPH, dlatego zdecydowano o poszerzeniu wyszukiwania o doniesienia na temat porównania terapii skojarzonej względem monoterapii w leczeniu chorych na PAH. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne i badanie retrospektywne. Dane uzyskane na podstawie tych doniesień wskazują na istotną statystycznie, wyższą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią. Dodatkowo zidentyfikowano publikację, w której oceniano korzyść kliniczną z dodania TRE do monoterapii z zastosowaniem syldenafilu, który cechuje się zbliżonym do riocyguatu mechanizmem działania. Wykazano statystycznie istotną przewagę skojarzonej terapii SIL + TRE względem monoterapii SIL, co oznacza uzyskiwanie istotnej korzyści klinicznej z dodania do schematu leczenia treprostynilu.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, Str. 82</p>	<p><i>„Podsumowując, błędnie zdefiniowano populację, przedstawione dowody nie dotyczą ocenianej interwencji w populacji docelowej oraz przyjęto błędny komparator. W konsekwencji przedstawioną analizę ekonomiczną cechuje niska wiarygodność i nie można na jej podstawie wnioskować o skuteczności treprostynilu we wnioskowanej populacji zdefiniowanej zapisami UPL.”</i></p> <p>Komentarz: Analiza ekonomiczna nie jest opracowaniem pozwalającym wnioskować na temat skuteczności technologii wnioskowanej. Skuteczność treprostynilu we wnioskowanej populacji zdefiniowanej zapisami UPL wykazano w Analizie klinicznej. Nie można zatem wydawać oceny na temat skuteczności klinicznej technologii wnioskowanej na podstawie niskiej, w opinii analityków Agencji, wiarygodności Analizy ekonomicznej, która dotyczy innej materii, tj. oceny opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej względem technologii opcjonalnych.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, Str. 82</p>	

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.