

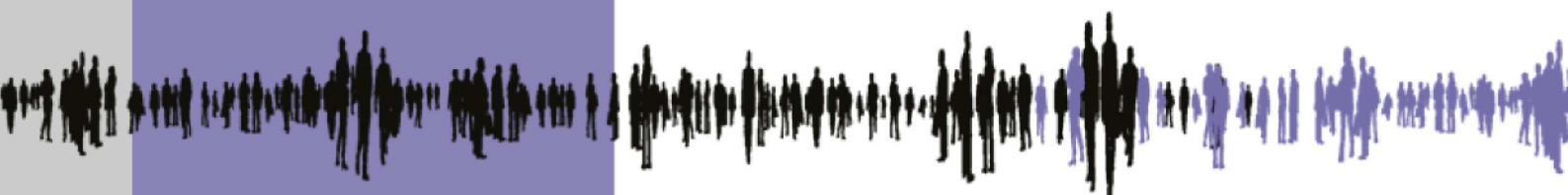
*Uzupełnienie analizy Instytutu
Arcana do raportu HTA dla produktu
leczniczego Colobreathe® w odpowiedzi
na uwagi Prezesa AOTMiT
zawarte w piśmie Ministra Zdrowia
znak MZ-PLR.4600.2473(2).2015.MR*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR.4600.2473(2).2015.MR i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

I. W ramach analizy klinicznej:

- 1) Analiza kliniczna nie zawiera dokładnego opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem preparatu aztreonam w inhalacji. Wyjaśnienie: aztreonam jest rekomendowany przez European Cystic Fibrosis Society 2014, Cystic Fibrosis Foundation 2013, European Cystic Fibrosis Society 2012, European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM)
- 2) 2011 we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą. Dodatkowo należy podkreślić, że niniejszy produkt został zarejestrowany centralnie przez EMA, w związku z tym wątpliwość budzi stwierdzenie wnioskodawcy dotyczące potencjalnej refundacji w ramach importu docelowego. (**§ 4. ust.1 pkt 2 rozporządzenia**).
- 3) Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z preparatem aztreonam stanowiącym potencjalną technologię opcjonalną we wnioskowanym wskazaniu, na co wskazują wyżej wymienione rekomendacje (**§ 4. ust. 3 pkt 1 rozporządzenia**).

INAR:

§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ wskazuje, iż przegląd, o którym mowa w ust.1 pkt 3 niniejszego paragrafu zawiera „porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”. Rozporządzenie nie wskazuje, jakoby przegląd, o którym mowa w §4 ust.1 pkt 3 miał zawierać porównanie ze wszystkimi dostępnymi bądź potencjalnymi technologiami opcjonalnymi.

Zapis Rozporządzenia w powyższej kwestii jest jednoznaczny i zrozumiały, i został spełniony w przedłożonym raporcie HTA dla produktu leczniczego Colobreathe® poprzez przedstawienie porównania z dwoma refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Biorąc pod uwagę powyższe, zarzut analityków AOTMiT nie znajduje uzasadnienia.

Dodatkowo celem wyjaśnienia należy podkreślić, iż rozważając wybór interwencji alternatywnej rozpatrywano:

- zagraniczne i polskie wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu;
- dostępność leków na polskim rynku oraz ich poziom refundacji;



- dane sprzedażowe na podstawie Komunikatów DGL (Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych).

Analitycy INAR zgadzają się, iż aztreonam wymieniany jest jako jedna z opcji terapeutycznych dla populacji docelowej w zagranicznych wytycznych. Jednakże zgodnie z polskimi wytycznymi z 2009 roku rekomendowane jest leczenie ciągłe kolistyną w nebulizacji lub sekwencyjne tobramycyną w nebulizacji. Jednocześnie są to jedyne opcje terapeutyczne finansowane w Polsce ze środków publicznych, do których dostęp jest łatwy i nie wymaga skomplikowanych procedur: kolistyna w nebulizacji - w ramach sprzedaży aptecznej oraz tobramycyna w nebulizacji - w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” ICD-10 E 84 u chorych z opornością lub nietolerancją kolistyny.

Należy natomiast podkreślić, że aztreonam w warunkach polskich dostępny jest jedynie w ramach importu docelowego. Ze względu na utrudniony dostęp do leku stosowany jest on tylko w nielicznych przypadkach.



Po rozważeniu powyższego analitycy INAR uznali, iż najodpowiedniejsze technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji, odpowiadające warunkom polskim to kolistyna w nebulizacji i tobramycyna w nebulizacji.

Zatem w opinii INAR nie ma podstaw do stawiania zarzutów odnośnie niespełnienia minimalnych wymagań w zakresie wymienionych przez AOTMiT paragrafów.



II. W ramach analizy ekonomicznej:

- 1) Analiza ekonomiczna nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CUR dla porównania kolistyna DPI vs tobramycyna oraz cenę, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej (kolistyna DPI) nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej (tobramycyna). Wyjaśnienie: w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami (§ 5. ust.2 pkt 5 i 6 rozporządzenia), (§ 5. ust.6 pkt 3 rozporządzenia).
- 2) Analiza ekonomiczna nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CUR dla porównania kolistyna DPI vs tobramycyna oraz cenę, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej (kolistyna DPI) nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej (tobramycyna) w wariacie z uwzględnieniem i w wariacie bez uwzględnienia proponowanego RSS. Wyjaśnienie: w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami (§ 5. ust. 5 rozporządzenia).
- 3) Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CUR dla tobramycyn. Wyjaśnienie: w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami (§ 5. ust.6 pkt 2 rozporządzenia).
- 4) Nie przedstawiono ceny maksymalnej, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej (kolistyna DPI) nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej (tobramycyna) (§ 5. ust.9 pkt 3 rozporządzenia).

INAR:

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej przyjęto, że kolistyna DPI i tobramycyna są równie skuteczne oraz porównywalnie bezpieczne w zakresie punktów końcowych istotnych w przebiegu choroby, w związku z czym w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów.

Należy jednak podkreślić, że zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne FREEDOM 2013 (publikacja *Schuster 2013*) dowodzące wyższości (rozumianej jako *przewaga pod jakimś względem nad czymś*) analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator, gdyż wśród analizowanych punktów końcowych oceniano jakość życia pacjentów po 4 tygodniach leczenia, a otrzymany wynik dla parametru wyrażającego obciążenie terapią był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (Rozdział 1.1.7 (str. 11) analizy ekonomicznej, Rozdział 3.1.3.6 (str. 56) analizy

efektywności klinicznej). Pomimo powyższego w ramach analizy ekonomicznej przyjęto bardziej konserwatywne założenie i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Jednakże biorąc pod uwagę wyniki badania *FREEDOM 2013* dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator zapisy art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie mają zastosowania, w związku z czym nie przedstawiano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 6 Rozporządzenia, w tym kalkulacji współczynników CUR. Powyższe podejście pozostaje podtrzymane.

Należy również zwrócić uwagę, że ze względu na brak różnicy w efektach terapii z udziałem rozważanych technologii medycznych próba przeprowadzenia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach nie wniesie do analizy nowych wyników oraz nie wpłynie na wnioskowanie. W szacunkach dotyczących współczynników koszt/efekt CUR, efekt w postaci QALY byłby taki sam dla obu ramion, a zatem cena zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (przedstawiona w rozdziale 1.7.1 analizy) byłaby tożsama z ceną zbytu netto, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej.

Aztreonam stosowany w inhalacji jest rekomendowany przez European Cystic Fibrosis Society 2014, Cystic Fibrosis Foundation 2013, European Cystic Fibrosis Society 2012, European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM) 2011 we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą. Biorąc pod uwagę powyższe preparat aztreonam można potraktować jako potencjalną technologię alternatywną dla wnioskowanego leku. W związku z tym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości § 5 Rozporządzenia.

INAR:

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego oraz analizą efektywności klinicznej w ramach analizy ekonomicznej jako komparatory dla kolistyny DPI (Colobreathe®) rozważano kolistynę w nebulizacji oraz tobramycynę w nebulizacji, czyli **dwie refundowane technologie opcjonalne**. Ponadto należy zauważyć, iż Rozporządzenie Ministra Zdrowia o „minimalnych wymaganiach” **nie wskazuje wymogu**, jakoby przedłożone wraz z wnioskiem analizy HTA zawierały porównanie z „potencjalną technologią alternatywną dla wnioskowanego leku”. W związku z powyższym w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej nie zachodzi okoliczność niespełnienia § 5 Rozporządzenia wskazana przez analityków Agencji.

III. W ramach analizy wpływu na budżet:

- 1) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczby osób, u których będzie stosowana wnioskowana technologia, jeśli wniosek o objęcie refundacją albo o podwyższenie ceny zostanie rozpatrzony pozytywnie (w scenariuszu „nowym”) (§ 6. ust. 1 pkt 2 rozporządzenia).

INAR:

W analizie wpływu na budżet oszacowania dotyczące rocznej liczby osób, u których będzie stosowana wnioskowana technologia, jeżeli wniosek o objęcie refundacją zostanie rozpatrzony pozytywnie (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia) przedstawiono w rozdziale 1.8 (tabela 21, str. 27), w związku z czym uwaga AOTMiT jest niezasadna

- 2) Nie spełniono założenia art. 15 Ustawy o refundacji, zgodnie z którym dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wyjaśnienie: w ramach analizy klinicznej założono porównywalną skuteczność wnioskowanego leku i komparatorów (§ 6. ust. 1 pkt 9 rozporządzenia), (§ 6. ust. 5 rozporządzenia).

INAR:

W analizie wpływu na budżet uzasadniono utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Colobreathe® (Rozdział 1.3, str. 9). Wskazano, iż leczenie z udziałem produktu leczniczego Colobreathe® wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów.

Z badania *Cameron 2014* wynika, że lek cechuje wysoka akceptacja przez chorych, co w konsekwencji prowadzi do poprawy adherence. W grupie chorych z początkowym niskim stopniem dyscypliny terapeutycznej w odniesieniu do kolistyny w nebulizacji, estymowany adherence był istotnie wyższy podczas leczenia postacią DPI. Zidentyfikowano również randomizowane badanie kliniczne *FREEDOM 2013* (publikacja *Schuster 2013*), w którym wśród analizowanych punktów końcowych oceniano jakość życia pacjentów po 4 tygodniach leczenia. Otrzymany wynik dla parametru wyrażającego obciążenie terapią był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Ponadto zgodnie z opinią eksperta medycznego systematyczność i regularność stosowania leku w przystępnej postaci, jaką ma Colobreathe® powinno przełożyć się na dobry efekt leczenia, a co za tym idzie na poprawę jakości życia pacjentów.

Mając na uwadze, iż jedyny obecnie refundowany preparat kolistyny (Colistin TZF) jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji, zarówno postać farmaceutyczna (kapsułki zawierające proszek do inhalacji), jak i droga podania rozumiana jako rodzaj stosowanego urządzenia do inhalacji i forma w jakiej substancja czynna dociera do płuc – *dry powder*

inhaler vs roztwór do nebulizacji/inhalacji – wskazują iż kryteria utworzenia nowej grupy limitowej dla produktu Colobreathe® są spełnione.

Dodatkowo informuję, iż przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.

Jedynymi nieopublikowanymi danymi wykorzystanymi w analizach (klinicznej, problemu decyzyjnego, ekonomicznej, wpływu na budżet) były informacje uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem medycznym. Stanowisko eksperta w sprawie uwzględnionych w analizach parametrów zamieszczono w załącznikach (*Analiza ekonomiczna - rozdział 2.2, Analiza wpływu na budżet – rozdział 2.3*), a dodatkowo przygotowano podsumowanie w formie arkusza Excel, który stanowi załącznik nr 3 do niniejszego dokumentu.

Załączniki

1. Decyzje MZ w sprawie importu docelowego produktu leczniczego Cayston
2. Pismo Prezesa Zarządu Fundacji MATIO
3. Podsumowanie konsultacji eksperckich