

*Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA dla produktu  
lecniczego Ozurdex® w odpowiedzi na  
uwagi Prezesa AOTMiT  
zawarte w piśmie Ministra Zdrowia  
znak (PLR.4600.227.2016.3.KB) z dnia  
14.06.2016*

**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 PLR.4600.227.2016.3.KB z dnia 14.06.2016 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)**

**Uwaga 1.**

1) Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym w szczególności współczynnika zapadalności odnoszącego się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

**INAR:** W analizie problemu decyzyjnego uwzględniono opis problemu zdrowotnego tj. zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki, z przeglądem wskaźników epidemiologicznych tj. chorobowości [w tekście analizy błędnie określonej jako zapadalność (zachorowalność)]. Poniżej przedstawiono uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego, w którym zaprezentowane zostały dane dotyczące zapadalności.

Współczynniki zapadalności na cukrzycowy obrzęk plamki w światowej literaturze medycznej zebrane zostały w przeglądzie Lee 2015 [1]. Poniżej zaprezentowano skumulowane współczynniki zapadalności występujące w publikacjach zidentyfikowanych w ramach przeglądu Lee 2015:

Publikacja	Populacja (typ cukrzycy)	Okres obserwacji	Skumulowany współczynnik zapadalności [% (95% CI)]
Younis 2003 [2]	Typ 1	6	3.2 (0.8–5.7)
Younis 2003[3]	Typ 2	6	6.1 (4.4–7.8)
Jones 2012[4]	Typ 2	10	1.5
Martin-Merino 2012 [5]	Typ 1	9	4.4
	Typ 2		3.6
Thomas 2012 [6]	Typ 2	4	1.4
Perol 2012 [7]	Brak określenia	3	0
Romero-Aroca 2011 [8]	Typ 1	10	11.07
Salinero-Fort 2013 [9]	Typ 2	4	0.01
Klein 1998 [10]	Typ 1	14	26.1 (22.6–29.6)
			17.0 (14.1–19.9) [cukrzycowy obrzęk plamki istotny klinicznie]
Klein 2009 [11]	Typ 1	25	29
			17 [cukrzycowy obrzęk plamki istotny klinicznie]
Varma 2010 [12]	Brak określenia	4	5.4 (3.8–7.1)
			7.2 (5.2–9.1) [cukrzycowy obrzęk plamki istotny klinicznie]
Leske 2006 [13]	Typ 1 i 2	9	8.7 (5.4–12.0)

Analizując źródła polskie zidentyfikowano publikację Misiuk-Hojto 2004 [14] prezentującą współczynniki częstości występowania makulopatii cukrzycowej (a więc pojęcia szerszego niż cukrzycowy obrzęk plamki) w zależności od czasu trwania zdiagnozowanej cukrzycy. Wartości występujące w publikacji zostały przedstawione poniżej.

Populacja (typ cukrzycy)	Długość okresu od rozpoznania choroby			
	0–9 lat	10–14 lat	15–19 lat	≥ 20 lat
Typ 1	0%	22,2%	37%	40,8%
Typ 2	14,2%	32,6%	30,5%	22,7%

### *Uwaga 2.*

2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia wymogu zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Kryteria selekcji populacji w analizie wnioskodawcy nie zawierają wszystkich elementów wskazanych w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

**INAR:** Populacja analizowana w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych jest nieco szersza i zawiera populację ujętą we wniosku refundacyjnym tj. pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie kortykosteroidami lub niemogących się poddać takiemu leczeniu.

Do analizy efektywności klinicznej włączono trzy badania RCT porównujące efektywność kliniczną deksametazonu (doszkliskowo w formie implantu) z iniekcją pozorowaną: MEAD-010 i MEAD-011 (3-letni okres obserwacji) oraz NCT00035906 (6-miesięczny okres obserwacji), w których populacja obejmowała pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki, a jedynie w próbie NCT00035906 – cała populacja dotyczyła wcześniej leczonych, u których to leczenie nie było skuteczne (DME utrzymujący się do 90 dni i dłużej). W badaniach MEAD 73% pacjentów było wcześniej leczonych, z czego 93% stosowało wcześniej fotokoagulację laserową, oraz ok. 27% nie poddanych było wcześniej żadnej terapii.

Zawężenie kryteriów selekcji w taki sposób, by były one zgodne z populacją określoną treścią programu lekowego prowadziłyby do wyeliminowania jakichkolwiek dowodów klinicznych dla wnioskowanego leku ocenianego w długim okresie obserwacji, które umożliwiały przeprowadzenie porównania pośredniego z triamcynolonem.

Dodatkowo należy podkreślić, że populacja docelowa określona w większości programów lekowych (tj. populacja właściwa, która może odnieść największą korzyść z analizowanej terapii, która jest dobrana w oparciu o warunki występujące w Polsce) jest zwykle węższa niż ta, w której poszczególne leki są zarejestrowane i dopuszczone do obrotu (na podstawie eksperymentów klinicznych, które projektowane są z dużym wyprzedzeniem w oparciu o europejskie uwarunkowania i nie odzwierciedlają aktualnie obowiązujących polskich warunków), zatem w przypadku większości analiz klinicznych przygotowywanych w ramach wniosków refundacyjnych, dowody kliniczne dotyczą szerszych populacji niż te wskazane we wniosku.

**Uwaga 3.**

3) Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej nie zawiera określenia wszystkich zakresów zmienności wartości wykorzystanych do oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności nie określono zakresu zmienności parametru: alternatywny koszt podania triamcynolonu.

**INAR:**

Zakres zmienności parametru: alternatywny koszt podania triamcynolonu został określony w rozdziale 1.3.2. Analizy wpływu na budżet (str. 30).Poniżej zacytowano opis omawianego wariantu analizy wrażliwości, a treść odpowiedzi należy traktować jako uzupełnienie analizy ekonomicznej.

Rozważono również wariant dodatkowy zakładający średnią długość hospitalizacji związanej z iniekcją triamcynolonu wynoszącą dwa dni (na podstawie statystyk JGP NFZ [38] mediana czasu pobytu pacjentów w szpitalu w ramach hospitalizacji rozliczanej grupą JGP B98, u których wykonano procedury ICD-9: iniekcja doszklitkowa (kod 14.76) oraz iniekcja doszklitkowa innego leku (14.769) wyniosła w 2014 roku 2 dni). W rozważanym wariantcie przyjęto średnią arytmetyczną wycen punktowych powyższej hospitalizacji (która wyniosła 23,5 pkt):

- 5 pkt (odpowiada wycenie hospitalizacji <2 dni)
- 42 pkt (standardowa wycena hospitalizacji grupą JGP B98, odpowiada między innymi wycenie hospitalizacji trzydniowej).

Średni koszt rozważanego świadczenia wynosi 1 222,00 PLN, a roczny koszt hospitalizacji zgodnie z wariantem dodatkowym jest równy 3 666,00 PLN.

Tabela 21. Koszt jednostkowy i roczny iniekcji triamcynolonem – wariant dodatkowy.

Tryb podania leku	Grupa JGP	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt roczny [PLN]
Hospitalizacja (pobyt trzydniowy)		42	52,00	2 184,00	6 552,00
Hospitalizacja (pobyt jedno- bądź dwudniowy)	B98 (Leczenie zachowawcze okulistyczne)	5	52,00	260,00	780,00
Średnia		23,5	52,00	1 222,00	3 666,00

Powyższy wariant ma charakter konserwatywny, gdyż według statystyk z 2014 roku średnia wartość grupy JGP B98 wyniosła 1 778 PLN.

**Uwaga 4.**

4) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

**INAR:**

Ze względu na czynniki opisane w rozdziale 1.9. Analizy wpływu na budżet oraz sposób raportowania danych w Statystykach JGP Narodowego Funduszu Zdrowia wiarygodne oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku nie jest możliwe i dlatego też nie zostało przedstawione w analizie BIA.

Podanie nierefundowanych substancji czynnych – deksametazonu oraz triamcynolonu (podawanego off-label) może zostać rozliczone w ramach grupy JGP B98. Dane ze Statystyk JGP NFZ (dla 2015 roku) przedstawiają liczbę hospitalizacji mn. dla następujących rozpoznań ICD-10:

- Retinopatia cukrzycowa (E10-E14+ z wspólną czwartą częścią. 3)
- Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami ocznymi)
- Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki

Wykorzystanie powyższych danych jest problematyczne, ponieważ hospitalizacje związane z wymienionymi rozpoznaniami mogą wynikać z podania inhibitorów anti-VEGF lub wykonania innej procedury niż iniekcja do ciała szklistego oka w analizowanym stanie klinicznym.

Dane ze Statystyk JGP NFZ (dla 2015 roku) przedstawiają także liczbę hospitalizacji mn. dla następujących procedur ICD-9:

- Iniekcja doszkliskowa innego leku
- Iniekcja doszkliskowa

Wykorzystanie powyższych danych jest również problematyczne, ponieważ hospitalizacje związane z wymienionymi procedurami mogą być sprawozdawane w przypadku chorób oczu innych niż cukrzycowy obrzęk płamki, a także pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki, nie należących do populacji docelowej określonej w bieżącej analizie.

Należy pamiętać, że raportowanie rozpoznań ICD-10 oraz procedur ICD-9 może mieć charakter niepełny (błędy, niedokładności, niepełne raportowanie przez lekarzy), a oparcie się na tak pozyskanych danych będzie wiązało się z zaniżeniem populacji leczonej.

Jednakże w celu spełnienia Minimalnych wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. poniżej przedstawiono przykład przybliżonych kalkulacji aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (z zastrzeżeniami opisanymi powyżej). Przyjęto następujące założenia:

- Liczba pacjentów w populacji docelowej: [ ] (patrz kalkulator BIA),
- Brak refundacji substancji czynnych stosowanych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (triamcynolon, deksametazon) – możliwe rozliczanie podania leków w ramach grupy JGP B98,
- W wariantcie minimalnym przyjęto, że triamcynolon i deksametazon podawane są pacjentom wyłącznie w ramach wizyt prywatnych (koszt hospitalizacji związanej z podaniem substancji jest równy 0,00 PLN), a koszt monitorowania chorych jest taki sam jak w grupie objętych wyłącznie obserwacją – 581,94 PLN (patrz analiza BIA),
- W wariantcie maksymalnym przyjęto, że triamcynolon i deksametazon podawane są pacjentom w ramach hospitalizacji rozliczanej grupą JGP B98 i założono, że wszystkie hospitalizacje z tej grupy, w których raportowano procedury 14.769 (Iniekcja doszkliskowa innego leku) oraz 14.76 (Iniekcja doszkliskowa) dotyczą podania obu substancji u pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (łącznie 1 605 hospitalizacji na podstawie statystyk NFZ JGP z 2015 roku), koszt hospitalizacji

rozliczanej grupą JGP B98 wynosi 2 184, PLN (na podstawie taryfikatorów NFZ); z kolei koszt monitorowania (1 173,42 PLN) oszacowano jako średnią arytmetyczną z kosztów monitorowania pacjentów leczonych deksametazonem (1 020,78 PLN) oraz triamcynolonem (1 326,06 PLN) z analizy BIA.

Przyjmując założenia przedstawione powyżej, aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą [REDAKOWANE].

#### **Uwaga 5.**

5) Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte (§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę są niezgodne z ww. zapisami ustawy o refundacji.

#### **INAR:**

Zgodnie z zapisem ustawowym (art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz art. 26 pkt 2 lit. j) analiza racjonalizacyjna „...powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.”

Mając na uwadze powyższe przepisy zawarte w Ustawie o refundacji dopuszczalne jest przedstawianie rozwiązań innych niż dotyczące objęcia refundacją nowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych. Zawężająca interpretacja przepisów dotyczących treści analizy racjonalizacyjnej, która ogranicza przedstawione rozwiązania, do rozwiązań dotyczących jedynie objęcia refundacją byłaby niezgodna z celem tej analizy tj. racjonalizacją ponoszenia wydatków przez płatnika publicznego, a także uniemożliwiłaby ich prawidłową realizację.

Jako, że wnioskodawca nie posiada szczegółowej wiedzy na temat produktów innych podmiotów, tym bardziej nie ma możliwości skutecznego oddziaływania na nie w celu realizacji założeń analizy racjonalizacyjnej. Odnoszenie zatem powyższych przepisów jedynie do obejmowania refundacją nowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych czyni analizy racjonalizacyjnej niemożliwe do zrealizowania ze względu na ich zależność od wniosków innych podmiotów uprawnionych.

Zakres znaczeniowy zawarty w przepisach obejmuje również rozwiązania prowadzące do zwiększenia ilościowo refundacji produktów o określonych cechach (w tym przypadku tańszych od limitu). Wynika to jednoznacznie z treści art. 26 pkt 2 lit. j, gdzie wyraźnie zaznaczono, iż uwolnienie środków odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów przy wprowadzeniu do refundacji danej interwencji dotyczy wprowadzonych rozwiązań (związanych z refundacją produktów leczniczych), które powinna przedstawiać analiza racjonalizacyjna.

W analizie racjonalizacyjnej dla leku Ozurdex® przedstawiono rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Efekty jego wdrożenia przedstawione zostały na przykładzie grupy limitowej (nr 77.0), uzyskując oszczędności wyższe niż szacowany wzrost kosztów refundacji przedstawiony w analizie wpływu na budżet dla produktu Ozurdex®. W związku z tym przedłożona analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe oraz w pełni odpowiada na potrzebę, dla której koncepcja analizy racjonalizacyjnej została

wprowadzona do legislacji, czyli wykazanie, w jaki sposób uwolnić środki w refundacji w wysokości co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu.

Dodatkowo, praktyka decyzyjna AOTMiT oraz Ministerstwa Zdrowia potwierdza, że takie rozwiązanie oszczędnościowe spełnia wszelkie wymogi formalne i jest akceptowane przez decydentów biorących udział w procesie obejmowania leku refundacją. Takie rozwiązanie zostało wykorzystane w co najmniej 25 procesach decyzyjnych od początku 2012 roku. Spośród nich, w 4 przypadkach analitycy AOTMiT stwierdzili jego niezgodność z przepisami Ustawy o refundacji. Sytuacja taka dotyczyła następujących leków: UltibroBreezhaler, Metformax 500, SpirivaRespimat oraz Mitoxantron-Ebewe. Jednak analiza Stanowisk Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa AOTMiT wykazała, że pomimo zarzuconych niezgodności, dwa procesy zakończyły się pozytywnym Stanowiskiem Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendacją Prezesa (Spiriva Respimat oraz Mitoxantron-Ebewe). Procesy dla leków Metformax 500 oraz Mitoxantron-Ebewe (dwa z czterech wnioskowanych wskazań) zakończyły się pozytywną decyzją refundacyjną.

Należy także zaznaczyć, że dla żadnego z analizowanych 25 procesów, nie wskazano braku zgodności przedstawianego w Analizie Racjonalizacyjnej rozwiązania oszczędnościowego jako przesłanki powodującej przyjęcie negatywnego stanowiska względem ocenianej technologii medycznej. Argumenty dla przyjęcia negatywnego Stanowiska/Rekomendacji dotyczyły braku efektywności leku, braku badań potwierdzających bezpieczeństwo, braku danych dotyczących populacji czy istotnego wzrostu wydatków płatnika publicznego etc.

Jeden z leków (Spiriva Respimat), któremu zarzucono niezgodności Analizy Racjonalizacyjnej z wymogami formalnymi, a który otrzymał pozytywne Stanowiska/Rekomendacje, nie uzyskał refundacji. Dla tego leku ustawowy czas trwania procesu (180 dni) został przekroczony, należy więc przyjąć, że została dla niego podjęta negatywna decyzja refundacyjna. Jednak analiza tego procesu pozwala stwierdzić, że powodem negatywnej decyzji refundacyjnej mogły być: niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do kosztów wnioskowanej terapii, finansowanie innych opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu, brak jest dokładnych danych epidemiologicznych czy konieczność monitorowania bezpieczeństwa terapii oraz kontroli całkowitych wydatków. W związku z powyższym brak jest jakichkolwiek podstaw do stwierdzenia, że nieuzyskanie refundacji dla leku Spiriva Respimat może być związane z niezgodnościami formalnymi przedstawionej Analizy Racjonalizacyjnej z Ustawą o refundacji.

#### **Uwaga 6.**

- 6) W analizach nie wskazano danych osobowych autorów niepublikowanego badania ankietowego (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).

#### **INAR:**

Jako załącznik do bieżącego dokumentu został dodany plik zawierający zestawienie odpowiedzi ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym (do którego odwoływano się w analizach HTA) wraz z ich danymi osobowymi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Lee R, Wong T, Sabanayagam Ch, Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss, *Eye Vis (Lond)*. 2015; 2: 17.
2. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med*. 2003;20(9):758–65.
3. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*. 2003;361(9353):195–200.
4. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *DiabetesCare*. 2012;35(3):592–6.
5. Martin-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, Garcia-Rodriguez LA. Incidence of retinal complications in a cohort of newly diagnosed diabetic patients. *PLoS One*. 2014;9(6):e100283.
6. Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, Roy Chowdury S, Hale SL, North RV, et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the diabetic retinopathy screening service for wales: retrospective analysis. *BMJ*. 2012;344:e874.
7. Perol J, Balkau B, Guillausseau PJ, Massin P. A study of the 3-year incidence of diabetic retinopathy in a French diabetic population seen at Lariboisiere Hospital, Paris. *DiabetesMetab*. 2012;38(3):225–9.
8. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Mendez-Marin I, et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res ClinPract*. 2011;94(1):126–32.
9. Salinero-Fort MA, San Andres-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gomez-Campelo P. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76417.
10. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1801–15.
11. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497–503.
12. Varma R, Choudhury F, Klein R, Chung J, Torres M, Azen SP. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy and macular edema: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(5):752–61.
13. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Schachat AP, Hyman L, et al. Nine-year incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies. *ArchOphthalmol*. 2006;124(2):250–5.
14. Misiuk-Hojło M, Magnowska-Woźniak M, Marszałik P, Występowanie makulopatii cukrzycowejw zależności od stopnia wyrównania cukrzycy i współistnienia nadciśnienia tętniczego, *Diabetologia Praktyczna* 2004, tom 5, 1, 15–22.