

*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana  
do raportu HTA dla produktu leczniczego  
Diuver® w odpowiedzi na uwagi Prezesa  
AOTMiT, znak OT.4350.5.2017.KMu.11*

**Instytut Arcana Sp. z o.o.**

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038

Kraków, 9.03.2017r.



## Uwagi zawarte w piśmie Prezesa AOTMiT, OT.4350.5.2017.KMu.11 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

- 1) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego w zakresie danych cenowych technologii opcjonalnych. W analizach wykorzystano dane z Obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 19.08.2016 oraz 25.10.2016, natomiast w dniu złożenia wniosku refundacyjnego (tj. 5.01.2017 r.) dostępne były bardziej aktualne dane z dnia 28.12.2016 r. (**§ 2. Rozporządzenia**);

### **INAR:**

Należy zaznaczyć, że wymienione w analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz uwzględnione w analizie ekonomicznej (AE) i analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) koszty wynikające ze stosowania technologii opcjonalnej, tj. furosemidu, nie uległy zmianie porównując dane zamieszczone w Obwieszczeniach w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia: 19 sierpnia 2016 (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79), 25 października 2016 (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110) oraz 28 grudnia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133). Zatem wyniki analiz były aktualne na dzień złożenia wniosku.

- 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**). Kryterium selekcji populacji w analizie klinicznej wnioskodawcy jest zawężone jedynie do pacjentów dorosłych, natomiast we wniosku o objęcie refundacją, przy określaniu wskazań w których lek ma być refundowany, nie zawarto takiego warunku;

### **INAR:**

Populację docelową analiz stanowili dorośli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie (PNTO) oraz dorośli pacjenci z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca (ZNS).

Warunek zawężenia populacji jedynie do pacjentów dorosłych wynika wprost z zapisu zamieszczonego w charakterystyce produktu leczniczego Diuver®. Dawkowanie leku zostało ustalone jedynie dla dorosłych. Preparat nie jest przeznaczony do podawania u dzieci i młodzieży ze względu na brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania torasemidu w tej grupie wiekowej.



3) Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji wynikających z zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia). Agencja stoi na stanowisku, iż warunek dowiedzenia wyższości spełniony jest wówczas, gdy analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, w którym testowano hipotezę typu *superiority* i wykazano przewagę ocenianego leku względem komparatora dla I rzędowego punktu końcowego. Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna nie spełnia tego warunku. Autorzy analizy wyciągają wnioski o wyższości torasemidu nad furosemidem w odniesieniu do jakości życia pacjentów, na podstawie badania *Muller 2003*, przy czym w publikacji nie wskazano, iż testowano hipotezę o wyższości leku nad komparatorem dla tego punktu końcowego;

#### **INAR:**

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Ustawa o refundacji oraz Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych nie definiują słowa „wyższość” w związku z czym przyjęto następującą definicję, którą podaje słownik PWN (<http://sjp.pwn.pl/szukaj/wyzszość.html>):

*wyższość <<przewaga pod jakimś względem nad kimś lub nad czymś>>*

Zgodnie z przytoczoną definicją stosowanie torasemidu w porównaniu do furosemidu charakteryzuje się wyższością pod względem zmiany w przypadku parametrów związanych z jakością życia, odgrywających kluczowe znaczenie w omawianej jednostce chorobowej. Terapia z udziałem TOR wpływa na poprawę codziennej jakości życia, czyli na satysfakcję pacjenta z leczenia, a to przekłada się bezpośrednio na wyższą wartość użyteczności pacjentów stosujących torasemid, w porównaniu z furosemidem. Stosowanie torasemidu przyczynia się w sposób statystycznie istotny do pozytywnej zmiany w przypadku następujących parametrów: poziom tolerowania leku, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku oraz poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia po 1-9 miesiącach trwania terapii. Ponadto obliczenia przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z badania *Lopez 2004* wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie punktu końcowego: zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej.

W analizie ekonomicznej przyjęto zatem, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji, gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie *Müller 2003* dowodzące wyższości torasemidu nad technologią medyczną refundowaną w danym wskazaniu – furosemidem.

Autorzy analizy podtrzymują swoje stanowisko.

Warto dodać, iż interpretacja Agencji (wyższość dowiedziona jedynie w badaniu, w którym testowano hipotezę typu *superiority*) nie wynika wprost z Rozporządzenia. Analiza przypadków pozwala na stwierdzenie, że pomimo tak dużej istotności zapisu art. 13 stosowanie przepisów w praktyce jest niespójne zarówno w obrębie Agencji w pojedynczym procesie decyzyjnym, jak też dla różnych procesów decyzyjnych. Niekonsekwencje w stwierdzeniu zachodzenia okoliczności art. 13 można zaobserwować m.in. w procesie dla leku Aubagio

(14/2015), w którym analitycy Agencji stwierdzili zachodzenie okoliczności art. 13, a Prezes AOTMiT przyznał, że wyższość została wykazana, uznając drugorzędowy punkt końcowy dotyczący jakości życia za wystarczający do udowodnienia, że okoliczności do zastosowania art. 13 ust. 3 nie zachodzą.

- 4) Oszacowania w zakresie analizy wrażliwości analizy ekonomicznej nie zostały przeprowadzone dla wartości stanowiących granice zakresów zmienności w odniesieniu do parametru użytego w analizie podstawowej, dotyczącego skuteczności klinicznej rozważanych terapii (ogólna tolerancja leczenia) (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

#### INAR:

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności w odniesieniu do parametru użytego w analizie podstawowej dotyczącego skuteczności klinicznej rozważanych terapii (ogólna tolerancja leczenia).

**Tabela 1. Wyniki analizy wrażliwości**

Wariant analizy	Wskazanie	Interwencja (TOR)		Komparator (FUR)		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Diuver® 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Diuver® 10 mg [PLN]	
		Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]					
perspektywa NFZ										
Analiza podstawowa (ogólna tolerancja leczenia 0,34)	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	2 906	.*	nie dotyczy	
	obręki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	4 904	335,55	393,48	
Analiza wrażliwości (ogólna tolerancja leczenia 0,156)	PNT0	■	0,59	■	0,58	■	6 334	.*	nie dotyczy	
	obręki ZNS	■	0,61	■	0,59	■	10 687	.*	.*	
Analiza wrażliwości (ogólna tolerancja leczenia 0,524)	PNT0	■	0,63	■	0,58	■	1 886	.*	nie dotyczy	
	obręki ZNS	■	0,65	■	0,59	■	3 182	520,19	610,00	
perspektywa wspólna										
Analiza podstawowa (ogólna tolerancja leczenia 0,34)	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	6 095	340,76	nie dotyczy	
	obręki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	8 153	256,51	300,79	
Analiza wrażliwości (ogólna tolerancja leczenia 0,156)	PNT0	■	0,59	■	0,58	■	13 284	155,83	nie dotyczy	
	obręki ZNS	■	0,61	■	0,59	■	17 770	114,28	134,01	

Wariant analizy	Wskazanie	Interwencja (TOR)		Komparator (FUR)		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Diuver® 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Diuver® 10 mg [PLN]
		Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
Analiza wrażliwości (ogólna tolerancja leczenia 0,524)	PNT0	■	0,63	■	0,58	■	3 955	525,68	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,65	■	0,59	■	5 290	399,90	468,94

\*brak rozwiązania