



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4351.23.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Veletri (epoprostenol) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny”.

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. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

Adam Kraszewski

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Veletri (epoprostenol) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny”

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczące: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....

<sup>1</sup> 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.*

Niżej podpisany działa jako radca prawny reprezentujący, na mocy udzielonego pełnomocnictwa, Actelion Pharma Polska sp. z o.o. będącego wnioskodawcą dla wniosku o objęcie refundacją leku Veletri (epoprostenol) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny”

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI** .....

14.09.2017 Adam Kraszewski  
radca prawny  
WA-7777

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi								
<p>Rozdz.3.1.2.3. str.13 Rozdz. 4.1.1. Tab. 16, str. 25 Rozdz. 8 str. 70 [oraz inne miejsca w dokumencie odwołujące się do omawianego problemu: np. str. 53, 66]</p>	<p><b>Uwagi AOTMiT:</b></p> <p>W warunkach polskiej praktyki klinicznej leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego determinują zapisy dwóch programów lekowych: B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” oraz B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafiliem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Zgodnie z kryteriami uzgodnionego wnioskowanego programu lekowego do leczenia kwalifikować się będą dorośli pacjenci z IV klasą czynnościową wg WHO w momencie rozpoznania choroby lub w wyniku pogorszenia stanu zdrowia i przejścia do IV klasy czynnościowej wg WHO pomimo dotychczasowego leczenia lub w przypadku utrzymywania się IV klasy mimo leczenia lub w przypadku niezadowalającego efektu leczenia połączeniem epoprostenolu i sildenafilu. Należy jednak zwrócić uwagę, że kryteria uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej.</p> <p><b>Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Kryteria włączenia</th> <th>Kryteria wykluczenia</th> <th>Uwagi oceniającego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Populacja</td> <td> <p>Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) ze zdiagnozowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH, HPAP lub CTD-PAH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w IV FC wg WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nieleczeni wcześniej);</li> <li>w IV FC wg WHO/NYHA, z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie FC wg WHO/NYHA).</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt; 18 r.ż.);</li> <li>Inne nadciśnienie płucne, np. żyłne PH, CTEPH;</li> <li>Inna etiologia PAH, np. związane z wrodzoną wadą serca – CHD-PAH*;</li> <li>I, II i III** FC-WHO</li> </ul> </td> <td> <p>Populacja zgodna z ChPL Veleti. Należy zwrócić również szczególną uwagę, że kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej, co wpłynęłoby na rozszerzenie populacji docelowej.</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Uwagi do AWA:</b></p> <p>Wyodrębnienie kryterium "lub niezadowalający efekt leczenia połączeniem epoprostenolu i sildenafilu" nastąpiło w trosce o tę grupę pacjentów, którzy leczeni byli nieskutecznie terapią dwulekową EPO+SIL - <b>oczywiście chodzi tu o pacjentów jedynie z IV klasą czynnościową wg. WHO, co nie zostało wprost uściślone</b>. Należy podkreślić, że intencją wprowadzenia tego kryterium nie było poszerzenie populacji o pacjentów znajdujących się w III klasie czynnościowej, a jedynie uwzględnienie/uwypuklenie tych pacjentów z IV FC-WHO, u których terapia EPO+SIL nie przyniosła oczekiwanych efektów. W ten sposób pragniemy zwrócić uwagę na tę populację, która wymaga dalszego leczenia sekwencyjnego, i jest grupą wysokiego ryzyka (szacowane ryzyko zgonu w ciągu roku &gt;10%). Należy podkreślić, że zgodnie z Wytycznymi ESC terapia inicjująca epoprostenol+sildenafil powinna być stosowana u każdego pacjenta "wysokiego ryzyka" (pacjent w klasie czynnościowej IV wg WHO), a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na sekwencyjną podwójną terapię skojarzoną, należy przeprowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem 3 leków.</p> <p>Terapia epoprostenol+PDE5i+ERA jest obecnie powszechnie uznaną za "maksymalną terapię skojarzoną" w PAH. Wprowadzenie standardu maksymalnej terapii skojarzonej epoprostenol+PDE5i+ERA może przyczynić się do poprawy rokowania dla pacjentów z PAH.</p>	Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego	Populacja	<p>Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) ze zdiagnozowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH, HPAP lub CTD-PAH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w IV FC wg WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nieleczeni wcześniej);</li> <li>w IV FC wg WHO/NYHA, z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie FC wg WHO/NYHA).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt; 18 r.ż.);</li> <li>Inne nadciśnienie płucne, np. żyłne PH, CTEPH;</li> <li>Inna etiologia PAH, np. związane z wrodzoną wadą serca – CHD-PAH*;</li> <li>I, II i III** FC-WHO</li> </ul>	<p>Populacja zgodna z ChPL Veleti. Należy zwrócić również szczególną uwagę, że kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej, co wpłynęłoby na rozszerzenie populacji docelowej.</p>
Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego						
Populacja	<p>Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) ze zdiagnozowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH, HPAP lub CTD-PAH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w IV FC wg WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nieleczeni wcześniej);</li> <li>w IV FC wg WHO/NYHA, z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie FC wg WHO/NYHA).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt; 18 r.ż.);</li> <li>Inne nadciśnienie płucne, np. żyłne PH, CTEPH;</li> <li>Inna etiologia PAH, np. związane z wrodzoną wadą serca – CHD-PAH*;</li> <li>I, II i III** FC-WHO</li> </ul>	<p>Populacja zgodna z ChPL Veleti. Należy zwrócić również szczególną uwagę, że kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej, co wpłynęłoby na rozszerzenie populacji docelowej.</p>						

Podsumowując, omawiane kryterium włączenia do uzgodnionego programu lekowego wymaga jedynie doprecyzowania klasy czynnościowej pacjentów z niezadowalającym efektem leczenia połączeniem epoprostenolu i sildenafilu, jako będących w IV FC-WHO.

Uwaga AOTMiT:

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
a) pacjenci nowo zdiagnozowani: EPO+SIL; b) Pacjenci wcześniej leczeni: EPO+SIL, TRE+SIL	<p>„Jako komparator rozważano leczenie, którego droga podania była zbliżona do drogi podania epoprostenolu, dlatego też terapia ilorostem podawanym wżewnie (...) choć refundowana, została uznana za nieadekwatną opcję alternatywną dla terapii 3-lekowej z EPO (...)”</p> <p>(...) w wyborze komparatora zgodnie z wytycznymi rozpatrywano dwulekową opcję terapeutyczną prostacykliną skojarzoną z sildenafilem (EPO+SIL, TRE+SIL), co zostało wskazane przez eksperta klinicznego (...) W szczególności u pacjentów nowo zdiagnozowanych z PAH IV FC-WHO zgodnie z wytycznymi i wypowiedziami eksperta należy woleć terapię EPO+SIL, natomiast pacjenci wcześniej leczeni (...) powinni otrzymywać EPO+SIL lub TRE+SIL.</p> <p>Porównując analizowaną interwencję (...) należy mieć na uwadze, że epoprostenol jest prostacykliną, zatem wydaje się słusznym porównanie z innym lekiem z tej grupy (...)</p> <p>Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, aktualną praktykę kliniczną, jak i drogę podania leku, właściwymi komparatorami dla leku Veletri (...) są epoprostenol i.v. w terapii skojarzonej z sildenafilem w obu rozważanych populacjach oraz treprostynil s.o. lub i.v. w terapii skojarzonej z sildenafilem w populacji wcześniej leczonych pacjentów...”</p>	<p>Wskazane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z europejskimi wytycznymi ESC/ERS 2015 oraz z praktyką kliniczną. Zastrzeżenia budzi jedynie brak uwzględnienia terapii dwulekowej TRE+SIL u pacjentów nowo zdiagnozowanych. Zgodnie z algorytmem europejskich wytycznych ESC/ERS 2015 u pacjentów w IV FC-WHO należy rozpocząć od terapii skojarzonej z PCA (a do tej grupy należy zarówno epoprostenol jak i treprostynil). Stanowisko Agencji potwierdza również otrzymane opinie ekspertów klinicznych. Obaj wskazują, iż połączenie TRE z SIL jest obecnie stosowaną interwencją w obu rozważanych populacjach. Co więcej, potwierdza to nawet wypowiedź eksperta przytoczona w APD wnioskodawcy: „Jednak mimo tego w praktyce klinicznej w Polsce, zgodnie z wypowiedzią eksperta klinicznego, najczęściej stosuje się następujące schematy leczenia (...) w populacji PAH u nieleczonych wcześniej pacjentów (grupa treatment-naive) zdiagnozowanych w klasie czynnościowej IV według klasyfikacji WHO: -TRE+SIL -EPO+SIL -TRE w monoterapii -EPO w monoterapii” (APD rozdz. 4.1. str.51)</p>

Rozdz. 3.6.  
Tab. 15, Str. 24  
oraz  
Rozdz. 4.1.1.  
Tab. 16 str. 25  
oraz  
Rozdz. 4.3.  
Str. 44,  
Rozdz. 5.1.1.  
str. 46  
oraz  
Rozdz. 12,  
Tab. 66 str. 77  
oraz  
Rozdz. 13 str. 78

Komparatory	Populacja PAH nowo zdiagnozowanych w IV FC-WHO: • EPO+SIL Populacja PAH z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie do IV FC-WHO): • EPO+SIL; • TRE+SIL*.	• Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym; • Substancje inne niż wymienione; • Inna droga podania TRE, np. inhalacje	W populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych nie uwzględniono schematu TRE+SIL, co opisano szerzej w rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
-------------	---	--	---

wyników należy wykonać analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.”

Wnioskodawca nie uwzględnił TRE+SIL jako komparatora w grupie pacjentów nowo zdiagnozowanych, mimo iż wskazują na to wytyczne oraz opinie ekspertów (patrz rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

Analizę kliniczną oparto na nierandomizowanych badaniach prospektywnych i retrospektywnych oraz abstraktach konferencyjnych. Trzeba mieć jednak na uwadze fakt, iż PAH należy do chorób rzadkich. W związku z tym dostępność do badań porównawczych oraz innych doniesień naukowych wysokiej jakości jest

Tabela 66. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizie klinicznej są nieaktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (§ 2, § 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej strategia wyszukiwania została przeprowadzona dn. 11.10.2016, natomiast wniosek refundacyjny został złożony dn. 31.01.2017.	TAK	Brak uwag
<b>Analiza kliniczna</b>		
Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych z PAH IV FC-WHO, nie przedstawiono porównania z terapią skojarzoną: treprostynil + sildenafil (TRE + SIL)	NIE	Patrz rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Należy również podkreślić, że u pacjentów będących w IV klasie czynnościowej według WHO w momencie rozpoznania choroby oraz u pacjentów, u których zaszła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia spowodowana pogorszeniem stanu zdrowia i		



Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2015:

**Analiza problemu decyzyjnego:**

Wnioskodawca jako komparatora nie uwzględnił TRE+SIL w populacji osób nowo zdiagnozowanych, iż jest zalecana przez wytyczne oraz ekspertów (patrz rozdz. 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

**Komentarz AOTMiT:** W populacji pacjentów nowozdiagnozowanych z PAH IV FC-WHO, nie przedstawiono porównania z terapią skojarzoną: treprostynil + sildenafil (TRE + SIL), pomimo przyjęcia powyższej terapii jako technologii alternatywnej w subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych. Ponadto, zgodnie z wytycznym ESC/ERS 2015, pacjenci z IV klasy czynnościowej wg WHO, którzy nie byli wcześniej leczeni, mogą zostać poddani terapii skojarzonej EPO + SIL lub TRE + SIL. Mając na uwadze, że prostacykliny (epoprostenol i treprostynil) są przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej zalecane do stosowania u najczęściej chorych pacjentów z PAH, a dodatkowo, stosowanie treprostynilu związane jest z łatwiejszą obsługą drogi podażowej podskórnej, większą stabilnością substancji czynnej i mniejszym ryzykiem bakteriemii, porównanie z terapią TRE + SIL jest w opinii Agencji uzasadnione.

**Uwagi do AWA:**

Analitycy Instytutu Arcana podtrzymują stanowisko, iż wymagania minimalne względem interwencji alternatywnej zostały spełnione, mianowicie przegląd systematyczny zawiera porównanie z co najmniej jednym refundowanym komparatorem (EPO+SIL) w populacji nowo zdiagnozowanych. Poniżej argumentacja, która tłumaczy wyłączenie TRE+SIL jako komparatora dla tej populacji.

Faktem jest, że ekspert kliniczny wskazał na dwa schematy, EPO+SIL i TRE+SIL, jako obecnie stosowane w praktyce klinicznej –zarówno u nowo zdiagnozowanych, jak i u leczonych wcześniej pacjentów. Dodatkowo jednak, ten sam ekspert stwierdził, że proponowana nowa terapia trójlekowa EPO+SIL+ERA spowoduje zastąpienie następujących schematów leczenia:

- EPO+SIL w populacji nowo zdiagnozowanych w IV FC-WHO
- TRE+SIL lub EPO+SIL w populacji chorych wcześniej leczonych z pogorszeniem do IV FC-WHO, które to opcje zostały wybrane jako komparatory. Z przedstawionych powyżej faktów wynika, że oceniana interwencja EPO+SIL+ERA w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych z PAH w IV FC-WHO będzie bezpośrednio odbierać udział jedynie EPO+SIL.

Opierając się również na Wytycznych ESC 2015 dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (pacjenci w IV FC-WHO) zalecaną drogą podania prostacykliny w terapii skojarzonej jest droga dożylna. Preferowaną prostacykliną jest epoprostenol, ze względu na udowodnioną redukcję śmiertelności dla pacjentów w IV FC wg WHO (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A). W Polsce epoprostenol jest jedyną prostacykliną, która jest podawana dożylnie przez cały okres terapii. Analog prostacykliny treprostynil podawany jest w terapii inicjującej leczenie tylko podskórnie, co nie spełnia kryteriów zalecanych przez wytyczne ESC/ERS 2015 dla pacjentów wysokiego ryzyka w IV FC-WHO. W Polsce jedyną dopuszczoną procedurą dla dożylnego podania treprostynilu, (zgodnie z aktualnym programem lekowym), jest pompa wszczepialna. W związku z tym nie ma praktycznie możliwości zastosowania terapii TRE+SIL zgodnie z zaleceniami ESC/ERS 2015, w której treprostynil byłby podawany dożylnie. Dożylnie podanie treprostynilu jest możliwe dopiero po osiągnięciu stałej dawki podtrzymującej. Pompa wszczepialna dla treprostynilu uniemożliwia rozpoczęcie leczenia i eskalację leku co jest kluczowym elementem terapii początkowej tym lekiem. Wyklucza to zatem możliwość zastosowania TRE+SIL, jako opcji zgodnej z wytycznymi.

Mimo wybranych komparatorów, analitycy Instytutu Arcana podczas opracowywania przeglądu systematycznego i w czasie wyszukiwania systematycznego wzięli pod uwagę możliwość uwzględnienia tej opcji w populacji nowo zdiagnozowanych, jednak nie zidentyfikowano wiarygodnych dowodów naukowych, które mogłyby zostać uwzględnione w tej populacji. Zatem oceniany przegląd systematyczny, nawet w przypadku uwzględnienia

	<p>komparatora TRE+SIL w populacji nowo zdiagnozowanych, w pełni wyczerpująco przedstawia wszystkie dostępne dowody naukowe we wnioskowanych populacjach.</p>
Rozdz. 13, Str. 78	<p><b>Uwagi AOTMiT:</b></p> <p><b>Analiza kliniczna:</b></p> <p>Populacja w badaniach klinicznych była szersza niż populacja docelowa z wniosku. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli także pacjenci w III klasie czynnościowej wg WHO oraz otrzymujący terapię inną niż wnioskowana (ograniczenia opisano w rozdz. 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy).</p> <p><b>Analiza ekonomiczna:</b></p> <p><b>Uwagi do AWA:</b></p> <p>Jak opisano w AKL: „Trzeba mieć jednak na uwadze fakt, iż PAH należy do chorób rzadkich. W związku z tym dostępność do badań porównawczych oraz innych doniesień naukowych wysokiej jakości jest utrudniona”. Ponadto, wszelkie ograniczenia badań włączonych do przeglądu zostały szczegółowo opisane w rozdziale 11: Ograniczenia.</p> <p>Dodatkowo w dyskusji AKL (rozdz. 12 AKL) w opisie wiarygodności zewnętrznej zaznaczono, że: „należy jednak podkreślać, iż tak sprecyzowana populacja docelowa (...), stanowi małą liczbę rzeczywistych pacjentów, zatem przeprowadzenie badania klinicznego, czy obserwacyjnego dotyczącego jedynie pacjentów z IPAH, HPAH lub CTD-PAH w IV FC-WHO/NYHA jest niezwykle trudne i czasochłonne, a z drugiej strony należy mieć na uwadze szybko postępującą chorobę, która prowadzi do zgonu pacjenta, zatem do utraty pacjentów z badania”.</p> <p><b>Należy zatem zadać pytanie: Czy pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej wg WHO należy „stawiać na pozycji straconej” z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych, które prawdopodobnie dla tak ograniczonej populacji pacjentów nigdy nie zostaną opublikowane?</b></p>
Rozdz. 4.1.3.2, str.32 („Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”)	<p><b>Uwagi AOTMiT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zidentyfikowano nieścisłość w opisie badania Ogawa 2014: tab. 16 w AKL wnioskodawcy zawiera informację, że w niniejszym badaniu terapię skojarzoną otrzymywało 75% pacjentów, jednakże z samej publikacji wynika, iż taki odsetek przyjmował zarówno terapię dwu- jak i trójlekową; natomiast wnioskowaną interwencję, tj. EPO+PDE-5i+ERA otrzymywało 22 badanych (~40%);</li> </ul> <p><b>Uwagi do AWA:</b></p> <p>W tabeli 16 AKL rzeczywiście znajduje się literówka tj. napisano 75% zamiast 45% pacjentów otrzymujących terapię trójlekową zgodnie z badaniem <i>Ogawa 2014</i>.</p>
Rozdz. 5.2.2. str. 52	<p><b>Uwagi AOTMiT:</b></p> <p>Należy podkreślić, że art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) oraz § 5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, w sposób bezpośredni wymaga podania CZN wnioskowanego produktu, a nie opisanie dowolnej sytuacji, w której zostanie spełniony warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa albo</li> <li>współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej.</li> </ul> <p><b>Uwagi do AWA:</b></p> <p>Informacja do której odnosi się AOTMiT nie występuje w analizie ekonomicznej w formie przedstawionej w komentarzu Agencji (błędne jest zatem przedstawienie jej jako cytatu z analizy Wnioskodawcy), nieprawdziwe jest także stwierdzenie, że znajduje się ona w tabeli 44.</p>

	<p>W analizie ekonomicznej odniesienie do cen progowych zamieszczono w tabelach 29-32 i w przypadku porównania EPO+SIL+ERA vs EPO+SIL pełni ono wyłącznie rolę wyjaśnienia, dlaczego nie jest możliwe oszacowanie progowych cen zbytu.</p> <p>Dla porównania EPO+SIL+ERA vs EPO+SIL cena zbytu netto wnioskowanego produktu jest składową kosztów zarówno interwencji jak i komparatora, a zatem w procesie testowania różnych poziomów CZN produktu Veletri nie można osiągnąć sytuacji, w której:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (EPO+SIL) jest równa;</li> <li>▪ współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej (EPO+SIL).</li> </ul> <p>Dlatego w powyższych przypadkach progowa CZN nie istnieje. Nie można zatem wyznaczyć kosztu opakowania produktu Veletri.</p> <p>Opisanie sytuacji, w której zostaną spełnione powyższe warunki w analizie ekonomicznej (na które powołuje się AOTMiT) miało na celu wyjaśnienie dlaczego progowa CZN nie istnieje i podkreślenie faktu, że nie ma możliwości spełnienia omawianego wymagania.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1. str. 55, Rozdz. 5.4. str. 58, Rozdz. 12. str. 77</p>	<p><b>Uwagi AOTMiT:</b></p> <p>Wnioskodawca zakładając porównywalną skuteczności epoprostenolu skojarzonego z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w porównaniu do treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu w leczeniu TNP, przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na przyjętą w analizie ekonomicznej tezę o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną interwencją, a schematami opartymi na treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu. Założenie o takiej samej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, wnioskodawca oparł na braku wiarygodnych dowodów naukowych. W opinii AOTMiT, brak badań porównawczych nie stanowi podstawy do przyjęcia założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.</p> <p>Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej oraz rozważany problem zdrowotny (tzn. wysokie ryzyko powikłań, konieczności wykonania przeszczepu płuc i wysoki odsetek śmierci u pacjentów z IV klasą WHO-FC), <u>wnioskodawca powinien dodatkowo przeprowadzić analizę kosztów-użyteczności</u>. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. „<i>wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej</i>”.</p> <p>Przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy kosztów konsekwencji byłoby w pełni uzasadnione, natomiast zastrzeżenia budzi kluczowe założenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy przyjmujące z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych, <u>że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna</u>.</p> <p><b>Uwagi do AWA:</b></p> <p>Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko odnośnie do zastosowanej techniki analitycznej przedstawione wraz ze szczegółowymi wyjaśnieniami w odpowiedziach na pismo znak OT.4351.23.2017.ET. z dnia 14.07.2017 r.</p> <p>Dodatkowo Wnioskodawca pragnie podkreślić, że Agencja domaga się przeprowadzenia analizy koszty-użyteczność w sytuacji, gdy wiarygodne porównanie technologii EPO+SIL+ERA vs TRE+SIL nie jest możliwe ze względu na charakter dowodów naukowych (co zostało opisane w analizach HTA a także w odpowiedziach na pismo o których mowa powyżej). Oznaczałoby to konieczność przyjęcia niewiarygodnych założeń dotyczących efektów klinicznych dla rozpatrywanych interwencji. Sytuacja, w której wyniki takiego opracowania stanowiłoby podstawę dla wydania rekomendacji przez Prezesa AOTMiT jest niedopuszczalna.</p> <p>Podsumowując, przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów posiada ograniczenia, natomiast przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów jak sugeruje AOTMiT wiązałoby się ze znacząco mniejszą wiarygodnością wyników, niż w przypadku analizy minimalizacji kosztów.</p>
<p>Rozdz. 6.1.1. str. 60, Rozdz. 6.3. str. 65</p>	<p><b>Uwagi AOTMiT:</b></p>

	<p>Wnioskodawca założył, że w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO) aktualnie stosowana jest wyłącznie terapia EPO+SIL, która zostanie w pełni zastąpiona przez skojarzoną terapię trójlekową. W związku z powyższym w analizach wnioskodawcy nie rozpatrywano udziałów schematów TRE+SIL lub TRE w monoterapii. W opinii Agencji, w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych terapia TRE + SIL stanowi technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii trójlekowej co związane powinno być z częściowym przejęciem udziałów rynkowych przez terapię TRE + SIL w scenariuszu istniejącym i nowym.</p> <p><b>W analizach wnioskodawcy nie rozpatrywano udziałów schematów TRE+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych</b></p> <p><b>Uwagi do AWA:</b></p> <p>Zgodnie z opisem zawartym w analizie wpływu na budżet: „W populacji chorych nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO) obecnie 80-90% chorych otrzyma epoprostenol zgodnie z opinią eksperta klinicznego (w sześciu ośrodkach stosujących epoprostenol).” Pozostałe 10-20% chorych otrzymuje terapię TRE+SIL lub TRE w monoterapii. Ponieważ w populacji chorych nowo zdiagnozowanych EPO+PDE-5i+ERA przejmuje udziały w rynku terapii EPO+SIL, nie rozpatrywano w tej grupie schematów TRE+SIL lub TRE w monoterapii (generowałyby one identyczne koszty w scenariuszu istniejącym i nowym, bez wpływu na koszt inkrementalny, tj. wynik analizy wpływu na budżet). Problem przejęcia udziałów w rynku związany jest z dyskusją odnoszącą się do wyboru komparatora, które została zawarta w jednej z wcześniejszych uwag w bieżącym dokumencie.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1. str. 66</p>	<p><b>Uwagi AOTMiT:</b></p> <p>W analizie wpływu na budżet zaznaczono, że populacja docelowa wskazana we wniosku, obejmuje wyłącznie pacjentów będących w IV klasie czynnościowej wg WHO. W celu oszacowania wielkości populacji docelowej przeprowadzono oszacowanie odrębnych subpopulacji: pacjentów nowozdiagnozowanych (7 osób w pierwszym roku) oraz populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO (8 osób w pierwszym roku). Dodatkowo, w analizie wpływu na budżet przyjęto, że po uzyskaniu refundacji przez skojarzoną terapię trójlekową EPO+PDE-5i+ERA</p> <p>Zestawiając metodologię oszacowania populacji przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego, nasuwa się wniosek o <b>niepełnym oszacowaniu populacji z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu.</b></p> <p>Niepewność oszacowania populacji docelowej wynika przede wszystkim z braku możliwości weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę danych opartych na oszacowaniu eksperta, a zwłaszcza poufnych danych odnoszących się do oszacowania populacji z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu (szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że stanowi ona rocznej łącznej oszacowanej wielkości populacji). Analiza danych NFZ wykazała, że w 2016 r. skojarzoną terapię EPO + SIL stosowano u 24 pacjentów, jednakże ze względu na brak danych dotyczących skuteczności terapii i stosunkowy krótki czas funkcjonowania programu lekowego obejmującego refundację epoprostenolu, nie jest możliwe wskazanie raportowanych przez NFZ pacjentów z niezadawalającym efektem leczenia połączenia EPO + SIL. Możliwość wykorzystania danych przekazanych przez NFZ do weryfikacji oszacowań wnioskodawcy jest ponadto ograniczona ze względu na brak wyszczególnienia klas czynnościowych u raportowanych pacjentów.</p> <p><b>Uwagi do AWA:</b></p> <p>Wnioskodawca w celu weryfikacji przedstawionych danych poufnych gotowy jest na wniosek Ministerstwa Zdrowia udostępnić odpowiednie dokumenty lub przedstawić dalsze wyjaśnienia.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1. str. 66/67</p>	<p><b>Uwagi AOTMiT:</b></p> <p>Ponadto, w analizie wrażliwości nie testowano wpływu zmiany udział substancji czynnych we wnioskowanej terapii skojarzonej epoprostenol + inhibitor fosfodiesterazy typu 5 + antagonistę receptorów endoteliny. W ramach terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA pacjent będzie mógł otrzymać: epoprostenol, sildenafil (inhibitor fosfodiesterazy typu 5) oraz jedną z substancji: bosentan, macytentan, ambrisentan (antagoniści receptorów endoteliny). Wnioskodawca zaznaczył, że udziały w rynku w scenariuszu istniejącym zostały wyznaczone na podstawie danych z prezentacji prof. Kurzyny, zawierających informację o liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami, jednakże odnoszą się one do całej populacji z TNP, a zatem obejmują chorych ze wszystkich klas czynnościowych, a także bez podziału na pacjentów otrzymujących mono- i politerapię.</p>



	<p><b>Uwagi do AWA:</b></p> <p>Przetestowano alternatywną wielkość przejęcia udziałów w rynku dla populacji pacjentów wcześniej leczonych z pogorszeniem do FC IV WHO (dla której zostały wykorzystane dane o których wspomina AOTMiT). W nowych kalkulacjach udziały wyznaczono na podstawie danych NFZ za 2016 rok („Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2016 r.”). Wykazano dobrą zgodność wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz wyników uzyskanych na podstawie danych NFZ (na prośbę AOTMiT Wnioskodawca może udostępnić wyniki obliczeń).</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

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

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)


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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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