



UZUPEŁNIENIE

**PRODUKT LECZNICZY RIZMOIC® (NALDEMEDYNA, TABLETKI
POWLEKANE) W LECZENIU ZAPARĆ INDUKOWANYCH
OPIOIDAMI U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBA
NOWOTWOROWĄ I UPRZEDNIO LECZONYCH ŚRODKAMI
PRZECZYSZCZAJĄCYMI**

Kraków, luty 2020

W odpowiedzi na pismo numer OT.4330.3.2020.AKP.12 dotyczące niezgodności odnośnie analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Rizmoic (naldemedyna), tabletki powlekane, 200 mikrogramów, 28 tabletek, tabletki w blistrach, kod EAN: 05060431940073

we wskazaniu: leczenie zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r. poz. 388):

I. Analiza kliniczna (AKL)

Uwaga AOTMiT

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (**§ 2 Rozporządzenia**):

a) W APD pominięto następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia zapań poopiodowych, wyszczególnione na stronie *European Association for Palliative Care, (EAPC)* w zakładce *National Guidelines* (<https://www.eapcnet.eu/publications/national-guidelines>):

- Guideline for Palliative Care for patients with incurable cancer, German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF, 2019;

- Scottish Palliative Care Guidelines, Healthcare Improvement Scotland and the Scottish Partnership for Palliative Care, 2019;

- Management of Constipation in Adult Patients Receiving Palliative Care, Health Service Executive (HSE)/Royal College of Physicians of Ireland (RCPI) National Clinical Programme for Palliative Care, 2015; a ponadto pominięto wytyczne NCCN Palliative Care 2019.

Odpowiedź

Najważniejsze polskie, europejskie i amerykańskie wytyczne zostały przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego w rozdziale 2.7.

Wskazane przez analityków AOTMiT dodatkowe wytyczne zostały przedstawione w uzupełnionej wersji dokumentu.

Uwaga AOTMiT

2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):

a) W APD Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono potencjalne alternatywne technologie nierefundowane: naloksegol (Moventig) i metylonaltrekson (Relistor) – brak informacji o ich dostępności i cenie;

Odpowiedź

Opis technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajduje się w Analizie klinicznej w rozdziale 3., strona 31-32 AKL oraz w Analizie problemu decyzyjnego, rozdział 4.1., strona 29-31.

Brak określenia sposobu i poziomu finansowania nierefundowanych leków w dokumencie APD wynikał z interpretacji zapisu § 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia wskazującego, że określenie sposobu i poziomu finansowania dotyczy jedynie leków finansowanych ze środków publicznych. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków AOTMiT, w uzupełnionej wersji APD przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące dostępności ww. leków w Polsce (m.in. kwestia braku obecności na wykazie leków zagrożonych brakiem dostępności) oraz ich cen.

W AKL przedstawiono informację o finansowaniu potencjalnych technologii opcjonalnych, które ostatecznie nie zostały wybrane na komparatory dla naldemedyny: „Aktualnie (listopad 2019 r.) żaden preparat z grupy PAMORA nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.”

W przypadku naloksonu w postaci złożonej z oksykodonom (wybranego ostatecznie jako odpowiedni komparator) przedstawiono informacje w brzmieniu: „Preparaty złożone zawierające oksykodon i nalokson w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, takie jak: Oxyduon[®], Oxyloxon[®], Oxynador[®], Targin[®] i Xanconalon[®] są obecnie refundowane ze środków publicznych we wskazaniu: *Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe* i wydawane bezpłatnie do wysokości limitu (grupa limitowa 150.4, *Opioidowe leki przeciwbólne – oksykodon w połączeniach*).”

Informacje te zostały podkreślone w uzupełnionej wersji APD oraz AKL.

Uwaga AOTMiT

b) W APD Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono jeden z wybranych komparatorów: „placebo, tj. brak stosowania antagonisty receptora opioidowego w czasie przyjmowania opioidowych leków przeciwbólowych” (APD s. 31). Brak jest informacji, czy wybranemu komparatorowi towarzyszy stosowanie standardowych środków przeczyszczających.

Odpowiedź

W dokumencie APD (rozd. 2.6.) zostały przedstawione metody postępowania w leczeniu zapańc indukowanych opioidami, w tym środki i sposoby leczenia inne niż oparte na podawaniu antagonisty receptora opioidowego, jakie można zastosować przed wdrożeniem antagonisty receptora opioidowego.

Stosowaniu komparatora - placebo towarzyszyło standardowe leczenie zapańc, za które uznano wszystkie interwencje, które nie wpływają bezpośrednio na przyczynę powstawania zapańc indukowanych opioidami (m.in. specjalna dieta, stosowanie środków przeczyszczających, przegotowana woda i inne), co zostało przedstawione w analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej (rozdział 2.2).

W AKL jeden z komparatorów został opisany jako „stosowanie placebo wraz ze standardowym postępowaniem (brak podawania antagonisty receptora opioidowego).” Określenie to zostało wyszczególnione w rozdz. 3, str. 31, a także w Streszczeniu przy definiowaniu schematu PICO.

Informacja została podkreślona i uszczegółowiona w uzupełnionej wersji APD.

Uwaga AOTMiT

3. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego nie podano informacji o współczynnikach zapadalności i chorobowości, ewentualnie o braku takich danych.

Odpowiedź

W Analizie problemu decyzyjnego przedstawiono szereg wskaźników epidemiologicznych, związanych z rozważanym stanem klinicznym, dotyczących m.in. występowania bólu nowotworowego, konieczności stosowania opioidowych leków przeciwbólowych oraz występowania zapańc w tej grupie chorych, co szczegółowo przedstawiono w rozdziale 2.5.

Opis problemu zdrowotnego wraz z dostępnymi danymi epidemiologicznymi dotyczącymi analizowanego stanu klinicznego znajduje się w Analizie klinicznej w rozdziale 3., str. 30 („Według danych przedstawionych w publikacji z 2019 roku wyrażającej konsensus europejskich ekspertów klinicznych z zakresu leczenia OIC, zapańc wywołane opioidowymi lekami przeciwbólowymi występują u 51-87% pacjentów stosujących opioidy z powodu choroby nowotworowej oraz u 41-57% pacjentów z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego”).

Brak jest dokładnie oszacowanych danych na temat częstości występowania zapańc indukowanych opioidami i nieodpowiadających na stosowanie standardowych leków przeczyszczających, szczególnie w odniesieniu do warunków polskich. Analogicznie, nie odnaleziono danych literaturowych dotyczących

wskaźników zapadalności i chorobowości, co zostało uzupełnione / opisane w AKL, zgodnie z uwagą agencji.

Informacja o braku zidentyfikowania współczynników zapadalności i chorobowości odnośnie zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów onkologicznych uprzednio leczonych środkami przeciwszczepającymi w Polsce została uwzględniona w uzupełnionej wersji APD i AKL.

Uwaga AOTMiT

„4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W AKL wyniki metaanalizy i porównania pośredniego Costello 2018 przedstawiono w sposób okrojony i niewystarczający, co nie znajduje uzasadnienia biorąc pod uwagę ograniczone dowody odnośnie porównania wnioskowanej interwencji z jedynym refundowanym aktywnym komparatorem, tj. preparatem skojarzonym oksykodon/nalokson.

Odpowiedź

Wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania naldemedyny względem placebo zostały zestawione w postaci tabelarycznej w rozdziale 5.5., str. 68 (skuteczność kliniczna) oraz str. 69-70 (bezpieczeństwo stosowania), a także w Streszczeniu. W przypadku tabelarycznego zestawienia wyników oceny bezpieczeństwa stosowania naldemedyny względem naloksonu/oksykodonu, zostało ono przedstawione w rozdziale 6.1., str. 79-80., a także w Streszczeniu.

Najważniejsze wyniki i wnioski z metaanalizy sieciowej autorstwa Costello 2018 w zakresie porównania pośredniego naldemedyny nie tylko względem naloksonu podawanego w postaci preparatu złożonego z oksykodonem, ale także naloksegołu w dawce 12,5 mg/dobę i naloksegołu w dawce 25 mg/dobę, zostały przedstawione w rozdziale 15.6., str. 146 AKL. Należy jednocześnie podkreślić, że w przypadku porównania naldemedyny z interwencją wybraną w ramach AKL jako komparator tj. naloksonem/oksykodonem, w opracowaniu Costello 2018 przedstawiono wyniki tylko dla 2 punktów końcowych tj. ryzyka przerwania leczenia z jakichkolwiek przyczyn oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Było to podyktowane heterogenicznością dostępnych badań pierwotnych dotyczących stosowania naldemedyny oraz badań oceniających zastosowanie naloksonu z oksykodonem, a co także zostało podkreślone w podsumowaniu wyników porównania pośredniego metodą Buchera, jakie przeprowadzili autorzy AKL.

Niemniej, zgodnie z uwagą agencji, w zaktualizowanej wersji AKL wyniki zostały bardziej szczegółowo opisane, również w odniesieniu do interwencji nie będących komparatorami dla naldemedyny w ramach przedłożonych analiz.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):

Uwaga AOTMiT: „5. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z brakiem dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, przedstawiona analiza minimalizacji kosztów dla porównania Rizmoic+oksykodon vs oksykodon/nalokson obarczona jest dużymi ograniczeniami. Należy przedstawić analizę konsekwencji kosztów (CCA), w tym przeprowadzić przegląd systematyczny odnośnie do użyteczności stanów zdrowia. W zestawieniu kosztów należy uwzględnić nie tylko stosowanie Rizmoicu w skojarzeniu z oksykodonom, ale także z innymi opioidami.”

Odpowiedź: Dostępne dowody naukowe potwierdzające założenie dotyczące takiej samej skuteczności wnioskowanej technologii i naloksonu zostały przedstawione w Analizie klinicznej (wnioski na podstawie porównań pośrednich). Model umożliwia przeprowadzenie obliczeń przy uwzględnieniu różnic w skuteczności klinicznej ww. opcji terapeutycznych, jednakże ze względu na brak dowodów potwierdzających istotną przewagę każdej z porównywanych opcji leczenia, w analizie odstąpiono od symulacji takich różnic.

W analizach przedkładanych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów konsekwencji dla wszystkich porównywanych opcji (por. m.in. rozdział 4.1. analizy ekonomicznej); przeprowadzono również szczegółowy przegląd systematyczny wag użyteczności związanych z zaporciami (rozdziały: 3.5.7. i 12.1 analizy ekonomicznej).

Przy porównaniu wnioskowanej technologii z naloksonem-oksykodonom uwzględniono wyłącznie stosowanie oksykodonu w grupie wnioskowanej technologii – porównano wnioskowaną technologię z komparatorem (nalokson-oksykodon) stosowanym w tej samej grupie chorych (nie jest prawidłowe porównanie np. stosowania leku A w jednej grupie chorych ze stosowaniem leku B w grupie innych chorych, nawet w przypadku analizy minimalizacji kosztów). Wśród pacjentów, którzy w chwili obecnej z jakichkolwiek przyczyn nie mogą stosować oksykodonu (i w przypadku zaparć: preparatu oksykodonu z naloksonem) właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest „placebo”, które zostało uwzględnione w analizach.

Jednakże mając na uwadze, iż stosowanie innych opioidów razem z wnioskowaną technologią może być zasadne w przypadku porównania z „placebo”, a uwzględnienie wyłącznie oksykodonu miało na celu uproszczenie obliczeń i umożliwiło porównanie wszystkich 3 opcji leczenia jednocześnie (zamiast osobnego porównania wnioskowanej technologii z placebo i osobnego porównania wnioskowanej technologii z naloksonem-oksykodonom; por. informacje w rozdziale 2.2. analizy ekonomicznej), do analizy wrażliwości dodano dwa scenariusze umożliwiające przeprowadzenie obliczeń dla porównania wnioskowanej technologii z placebo przy uwzględnieniu całego rynku opioidów refundowanych od 1 marca 2020 roku w Polsce (wszystkie postacie farmaceutyczne opioidu lub tylko postacie doustne i doodbytnicze). Wnioski z tych scenariuszy są tożsame z wnioskami z analizy podstawowej: stosowanie

wnioskowanej technologii w miejsce „placebo” jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Uwaga AOTMiT: *„6. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).*

Wykryto następujące błędy: a) Arkusz DSA_AE, komórka BD 58 zawiera nieprawidłowe odwołanie (zamiast maksymalnego kosztu leków refundowanych odwołuje się do kosztu leczenia biegunek); b) Arkusz Model, w kolumnie E zastosowano nieprawidłową formułę, powodującą nieprawidłowe szacowanie wieku pacjentów w modelu w kolumnie F. W związku z powyższym zasadne wydaje się wykonanie powtórnej walidacji wewnętrznej modelu.”

Odpowiedź: Model poddano ponownej walidacji wewnętrznej: poprawiono formułę w arkuszu „DSA_AE” oraz poprawiono formuły komórek kolumny F arkusza „Model”. Wszystkie dane kosztowe zostały zaktualizowane zgodnie z zapotrzebowaniem Agencji; uwzględniono koszt całego rynku sprzedaży opioidów.

Uwaga AOTMiT: *„7. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości nie testowano parametru odpłatność świadczeniobiorcy. Według analiz wnioskodawcy „wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie do wysokości limitu finansowania, gdyż stosowana jest w leczeniu nowotworu (podobnie jak preparaty oksykodonu z naloksonem stosowane we wskazaniu „Ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopioidowe)” (AE s. 11). Biorąc jednak pod uwagę różnice we wskazaniu refundacyjnym komparatora i ocenianej interwencji, w analizie wrażliwości należy przedstawić także wariant z odpłatnością 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, przy uwzględnieniu aktualnej wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę).”*

Odpowiedź: Do analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet dodano scenariusze [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Niemniej jednak na uwagę zasługują, że wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie pacjentów z nowotworem, który stanowi bezpośrednią przyczynę wystąpienia bólu wymagającego leczenia opioidowego, i w jego konsekwencji – stosowania leków przeciw zaparciom.

Uwaga AOTMiT: *„8. Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i*

świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). Analizę z perspektywy wspólnej przeprowadzono tylko w ramach analizy wrażliwości, powinna być przeprowadzana w ramach analizy podstawowej.”

Odpowiedź: Analiza podstawowa i analiza wrażliwości w ramach analizy ekonomicznej były przeprowadzone zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Uwaga AOTMiT: „9. AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 oraz BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 5 ust. 2 pkt 6 oraz § 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):

a) W BIA niewystarczająco uzasadniono założenia dotyczące przejęcia rynku przez wnioskowaną interwencję w przypadku jej refundacji oraz założenia dotyczące wielkości sprzedaży i wynikającej z niej wielkości populacji docelowej:

- przedstawione w BIA wnioskodawcy (s. 26) założenie, że wykorzystanie wnioskowanej interwencji „nie powinno przekroczyć aktualnego wykorzystania jedynej opcjonalnej technologii refundowanej”, jest niedostatecznie uzasadnione;”

Odpowiedź:

Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziałach 2.4. – 2.5. analizy wpływu na budżet. Zdanie, z którego wyciągnięto przedstawiony w uwadze fragment, dotyczyło następującej sytuacji:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- ponieważ stopień wykorzystania preparatów oksykodonu z naloksonom (jedynej refundowanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji) jest stosunkowo niski, można więc się spodziewać, że stopień wykorzystania kolejnej technologii lekowej w analizowanym wskazaniu prawdopodobnie będzie niższy.

Niemniej jednak mając na uwadze komentarze analityków Agencji, zmieniono założenia wariantu analizy podstawowej na bardziej konserwatywne – wykorzystano wariant oceny przyszłej sprzedaży

wnioskowanej technologii określony na podstawie udziału w rynku preparatów naloksonu z oksykodonom. Wariant ten odzwierciedla konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, gdyż zakłada wyższy wpływ na budżet w przypadku refundacji wnioskowanej technologii niż wskazują na to inne dane.

Uwaga AOTMiT: „- biorąc pod uwagę, że dla pacjentów którzy nie mogą przyjmować oksykodonu, a tym samym nie mogą być leczeni preparatem złożonym oksykodon/nalokson, nie ma alternatywnej technologii refundowanej, wielkość sprzedaży i związana z nią wielkość populacji przyjęta w BIA wydaje się być zaniżona;”

Odpowiedź: Trudno jednoznacznie odnieść się do uwagi analityka Agencji, gdyż powyższe stwierdzenie nie poparto żadnymi danymi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]) [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] którzy zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych mogą cierpieć na zaparcia indukowane opioidami.

Równocześnie wykazano, że aktualna sprzedaż refundowanych preparatów oksykodonu z naloksonem jest stosunkowo niska w odniesieniu do liczebności populacji pacjentów z bólem nowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami (nie przekracza [REDACTED] nawet przy maksymalnych wartościach parametrów).

Tym samym nie są jasne podstawy do stwierdzenia, że przyjęta dla wnioskowanej technologii „wielkość sprzedaży i związana z nią wielkość populacji przyjęta w BIA wydaje się być zaniżona”.

Na uwagę zasługują, że obliczenia liczebności analizowanej populacji pacjentów uwzględniają dane z badań obserwacyjnych, epidemiologicznych i/lub analiz medycznych baz danych. W praktyce klinicznej część pacjentów z zaparciami indukowanymi opioidami może nie być poprawnie zdiagnozowana lub może akceptować chorobę jako nieodzowną konsekwencję stosowania opioidów. Ci pacjenci w praktyce klinicznej nie będą stosować wnioskowanej technologii.

W analizach założono, że [REDACTED] [REDACTED]. Efekt napływu dodatkowych pacjentów do leczenia został więc uwzględniony w analizie wpływu na budżet.

Uwaga AOTMiT: „- w szacunkach wielkości populacji docelowej w scenariuszu nowym uwzględniono dane sprzedażowe dotyczące naloksogelu w innych krajach; nie wzięto przy tym pod uwagę, że w części tych krajów oprócz naloksogelu i preparatu skojarzonego oksykodon/nalokson, refundowany jest również inny lek stosowany przeciwko zaparciom popopiodowym, co zmniejsza udział w rynku naloksogelu;”

Odpowiedź: Nie sprecyzowano jakiego leku dotyczy uwaga. Niemniej jednak z grona potencjalnych leków z grupy PAMORA (np. metylonaltrekson, który ze względu na drogę podawania stosowany jest przede wszystkim podczas krótkotrwałych terapii w przypadku niepowodzenia innych opcji; czy alvimopan niezarejestrowany w Europie) tylko naloksegol stanowi odpowiednią referencję w analizie porównawczej rynków z innych krajów Europy. Pozostałe leki zostały wprowadzone w późniejszym terminie i/lub dotyczą znacznie odmiennego stanu klinicznego niż uwzględniony w analizach.

Przeprowadzając analizę porównawczą europejskich rynków sprzedaży opioidów i leków stosowanych w leczeniu zapań indukowanych opioidami uwzględniono dane dotyczące pierwszego zarejestrowanego leku z grupy PAMORA (naloksegol). Obecność innych substancji czynnych, które jako leki *off label* lub leki eksperymentalne w badaniach klinicznych, mogą być stosowane w leczeniu zapań indukowanych opioidami z wysokim prawdopodobieństwem nie wpływa na wysokość sprzedaży pierwszego leku z grupy PAMORA. [REDACTED]

W pierwotnej wersji analizy [REDACTED] wykorzystano w analizie podstawowej. Jednak mając na uwadze komentarze analityków Agencji, zmieniono założenia wariantu analizy podstawowej na bardziej konserwatywne – [REDACTED]

[REDACTED] Wariant ten odzwierciedla konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, gdyż zakłada wyższy wpływ na budżet w przypadku refundacji wnioskowanej technologii niż wskazują na to inne dane.

Uwaga AOTMiT: „- podana we wniosku refundacyjnym roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją jest znacznie wyższa niż zużycie opakowań wynikające z modelu wnioskodawcy, co sugeruje niedoszacowanie populacji docelowej w analizach;”

Odpowiedź: Podana we wniosku refundacyjnym roczna wielkość dostaw wnioskowanej technologii odzwierciedla możliwości Wnioskodawcy w zakresie liczby opakowań wnioskowanej technologii, które może dostarczyć do Polski.

Natomiast w analizie wpływu na budżet przedstawiono prognozę przyszłej sprzedaży wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji – oczekiwane zapotrzebowanie na wnioskowaną technologię.

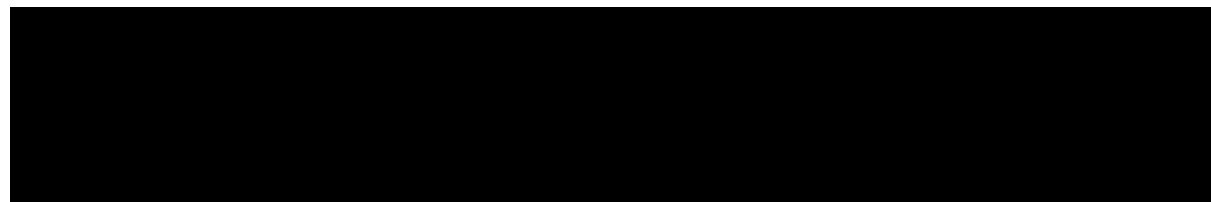
Obydwie oceny nie wykluczają się wzajemnie; dotyczą jedynie odrębnych aspektów związanych z refundacją wnioskowanej technologii; z zestawienia deklarowanej wielkości dostaw oraz prognozy sprzedaży wykazanej w ramach analizy wpływu na budżet wynika ze Wnioskodawca jest w stanie w pełni pokryć zapotrzebowanie na lek w warunkach polskich, w przypadku uzyskania refundacji.

Uwaga AOTMiT: „b) Niewystarczająco uzasadniono założenia dotyczące średniego okresu leczenia zapań wywołanych opioidami (OIC) - występują rozbieżności między AE i BIA. W AE (s. 18) wskazano, że „średni okres leczenia OIC jest praktycznie taki sam jak średni okres leczenia przeciwbólowego

opioidem (średnio 16,8 miesiąca; zakres: od 6 do 24 miesięcy), tymczasem wg BIA (s. 18) „w przypadku oceny liczby pacjentów stosujących preparaty naloksonu z oksykodonem w leczeniu OIC wśród chorych na nowotwory uwzględniono średni okres stosowania określony w ramach modelowania (183,97 dnia przy założeniu braku kontynuacji leczenia tym lekiem w przypadku braku skuteczności)”;

Odpowiedź:

Przedstawione dane dotyczą dwóch różnych źródeł informacji wykorzystanych w analizie wpływu na budżet:



- wyniki modelu Analizy ekonomicznej świadczą, że okres stosowania naloksonu z oksykodonem wśród pacjentów z analizowanej populacji, przy założeniu, że lek ten nie będzie stosowany pomimo braku odpowiedzi (tj. w przypadku przyjęcia zmiany postępowania terapeutycznego przy dalszym występowaniu zapań pomimo stosowania naloksonu), [redacted]

Przy ocenie liczebności populacji chorych stosujących opioidy założono, że w danym roku jeden pacjent stosuje te leki przez cały rok; natomiast przy ocenie liczby pacjentów stosujących nalokson z oksykodonem wykorzystano wyniki modelowania w celu dokładniejszej oceny liczby tych pacjentów. Uwzględnienie teoretycznie krótszego stosowania naloksonu od stosowania opioidu przez pacjenta w danym roku uzasadnia fakt, iż eksperci kliniczni wskazując na taki sam okres leczenia opioidem i lekiem przeciw zaporciom mogli uwzględnić sekwencję terapii przeciw zaporciom i/lub założyć odpowiedź na leczenie przeciw zaporciom u wszystkich.

Na uwagę zasługuje, że ta potencjalna rozbieżność nie ma wpływu na wyniki analizy, gdyż również w przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono średni okres jej stosowania określony na podstawie wyników modelowania.



[redacted] – por. arkusz „Ankiety”.
Niemniej jednak dane te nie odzwierciedlają realnej sprzedaży naloksonu. [redacted]

[redacted] – por.
arkusz „Opioidy” modelu). [redacted]



Uwaga AOTMiT: „c) Niewystarczająco uzasadniono przyjęcie w modelu zarówno dla ocenianej interwencji jak i dla aktywnego komparatora wartości użyteczności innej substancji czynnej (naloksogelu) stosowanej w innej populacji niż wnioskowana (pacjenci bez nowotworu);”

Odpowiedź:

Informacje na temat wag użyteczności wykorzystanych w analizie ekonomicznej znajdują się w rozdziałach 3.5.7. i 12.1 raportu z analizy ekonomicznej. W rozdziale 3.5.7. przedstawiono szczegółowe uzasadnienie wyboru zestawu wag użyteczności wykorzystanych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano dostępne dane dotyczące wag użyteczności chorych z zaparciami indukowanymi opioidami. Wykazano, że nie są dostępne dane dotyczące wyłącznie chorych z bólem nowotworowym. Wszystkie zidentyfikowane zestawy wag użyteczności dotyczyły innej technologii lekowej i/lub populacji pacjentów z bólem pochodzenia innego niż nowotworowy.

[Redacted text block]

Uwaga AOTMiT: „d) Nie uwzględniono możliwego wzrostu wydatków NFZ na opioidy wynikającego ze zwiększenia ich stosowania związanego z lepszym compliance u pacjentów, u których Rizmoic przeciwdziała zaparciom poopiodowym. Na istotność tego aspektu wskazują m.in. wyniki międzynarodowego badania PROBE, w którym 1/3 badanych przyznała, że zmniejszała lub zupełnie pomijała dawki leku przeciwbólowego, a nawet całkowicie zaprzestała jego przyjmowania, aby uwolnić się od związanych z nim zaburzeń pracy jelit (Różycki 2018).”

Odpowiedź:

[Redacted text block]

Tym samym ten potencjalny efekt wnioskowanej technologii nie został uwzględniony w analizie wpływu na budżet.

Komentarz AOTMiT: „Proszę również o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień i aktualnych komunikatów DGL”

Odpowiedź: Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna zostały poddane aktualizacji w następującym zakresie:

- uwzględniono nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r
- mając na uwadze, iż od kwietnia 2019 roku komunikaty DGL NFZ przestały zawierać informacje o liczbie refundowanych opakowań, przy ocenie kosztu leków refundowanych w analizach uwzględniono informacje na temat liczby refundowanych opakowań leków aptecznych w pierwszej połowie 2019 roku, zgodnie z danymi z Uchwały Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12.09.2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.
- zaktualizowano katalogi świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych prezentowane w załącznikach do zarządzeń Prezesa NFZ.