

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
preparatu Palexia retard[®]
(tapentadol o przedłużonym
uwalnianiu) zgodnie z uwagami
AOTM zawartymi w piśmie Ministra
Zdrowia MZ-PLR-4610-
185(I)/KB/14.*

Instytut Arcana

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Pismo MZ:

1. W analizie ekonomicznej analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§5. ust 2 pkt I Rozporządzenia) tj. nie podano zestawień kosztów i wyników zdrowotnych dla wszystkich komparatorów, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię medyczną (buprenorfina tabl. podjęzykowe, system transdermalny, fentanyl system transdermalny, metadon syrop (tylko dla wskazania ból nowotworowy), morfina tabl. powł. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu, tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań).

INAR:

Analiza podstawowa w ramach analizy ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych stosowania ww. technologii medycznych tj. buprenorfiny tabl. podjęzykowych, systemu transdermalnego, fentanylu systemu transdermalnego, metadonu syropu (tylko dla wskazania ból nowotworowy), morfiny tabl. powł. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu, tabl. powł., roztworu do wstrzykiwań), gdyż **nie stanowiły one porównywanych technologii opcjonalnych w ramach analizy ekonomicznej**. Uwzględnioną w analizie ekonomicznej technologią opcjonalną porównywaną z tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu był oksykodon o przedłużonym uwalnianiu. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania technologii wnioskowanej oraz ww. porównywanej technologii opcjonalnej (oksykodon o przedłużonym uwalnianiu) znajdują się w przedłożonej analizie ekonomicznej (analiza koszty-konsekwencje – tabele 59 i 60; analiza podstawowa - tabele 61, 62, 68, 69; analiza wrażliwości – tabele: 64, 65, 66, 67, 71, 72, 73, 74). Buprenorfina (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanyl (systemu transdermalny), metadon (syrop) (tylko dla wskazania ból nowotworowy) oraz morfina (tabl. powł. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu, roztwór do wstrzykiwań) zostały uwzględnione w przedłożonej analizie w ramach kolejnej linii leczenia (po przerwaniu leczenia z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu bądź oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu). Koszty kolejnej linii leczenia zostały przedstawione w tabelach 28, 32, 33 i 34 przedłożonej analizy ekonomicznej a szczegółowy ich opis zamieszczono w rozdziale 4.2.3.2.5. Należy podkreślić, iż zgodnie z §4. ust 3 pkt I Rozporządzenia przegląd systematyczny, którego wyniki stanowią podstawę analizy ekonomicznej, powinien zawierać co najmniej jedną refundowaną technologię opcjonalną. Rozporządzenie nie nakłada zatem konieczności przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi możliwymi technologiami opcjonalnymi.

Szczegółowy opis wyboru porównywanej technologii opcjonalnej uwzględnionej w analizie ekonomicznej znajduje się na stronach 13-17 analizy.

Pismo MZ:

2. W analizie ekonomicznej analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1-4 (§5. ust 2 pkt 6 Rozporządzenia), tj.:

- a. nie podano wzorów oraz reguł dotyczących określenia prawdopodobieństwa zdarzeń uwzględnionych w obliczeniach na str. 38, 42, 43, 44, 89, 90, 95, 121 analizy ekonomicznej;
- b. w opinii Agencji wnioskodawca nie uzasadnił pominięcia w analizie ekonomicznej wyników 1 rządowych punktów końcowych, wykazanych w pozostałych badaniach włączonych do analizy klinicznej dla bólu nienowotworowego.

INAR:

Ad. a. Brak wzorów na stronach wyszczególnionych w Piśmie MZ wynika z nieprawidłowej konwersji dokumentu z formatu Word do formatu PDF. W załączniku I do niniejszego pisma znajdują się prawidłowo przekonwertowane strony 38, 42, 43, 44, 89, 90, 95, 121 oraz dodatkowo, 129, 130, 198, 200, 201 analizy ekonomicznej zawierające wzory brakujące w przedłożonym pliku PDF.

Ad. b. Uzasadnienie braku uwzględnienia w analizie ekonomicznej punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej dla bólu nienowotworowego zostało zamieszczone na stronie 21 ww. analizy:

*„Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej [1] wykazała brak statystycznie istotnych różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie większości ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, iż skuteczność tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu o dużym nasileniu (nowotworowego i nienowotworowego), który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest porównywalna i skupiono się na efektach zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa omawianych opcji terapeutycznych. **Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami autorów odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym (Obradovic 2012 [2], Ikenberg 2012 [3], Coluzzi 2014 [4]).**”*

Celem uzupełnienia powyższego uzasadnienia należy podkreślić, iż 1 rządowe punkty końcowe w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym tj.

Etropolski 2011, *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i ██████████ dotyczyły oceny natężenia bólu. W badaniu o najdłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji (*Wild 2010*) żaden z analizowanych punktów końcowych nie był określony jako I rzędowy, gdyż ww. próba została zaprojektowana jako badanie bezpieczeństwa. W 4-tygodniowym badaniu *Etropolski 2011* wyniki w zakresie oceny natężenia bólu przedstawiono jedynie dla 14-dniowej fazy leczenia opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (brak danych dla postaci ER). Metaanaliza wyników badań *Afilalo 2010*, *Buynak 2010* i ██████████ w zakresie średnich zmian natężenia bólu (w skali NRS) po 15 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych [wyniki z ostatniego tygodnia fazy *maintenance* (LW) względem *baseline*] wykazała znamienność statystyczną na korzyść tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu. Z kolei wyniki badania *Wild 2010* w zakresie różnic średnich zmian natężenia bólu po 52 tygodniach względem wartości wyjściowych nie wykazały znamienności statystycznej, co pozwala na wnioskowanie o porównywalnej skuteczności tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w odniesieniu do ww. punktu końcowego.

A zatem istotność statystyczna dotycząca oceny natężenia bólu uzyskana w ramach metaanalizy wyników trzech badań w horyzoncie 15 tygodni nie została potwierdzona w badaniu o najdłuższym, rocznym okresie obserwacji (*Wild 2010*). W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla porównania tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu przyjęto, iż skuteczność porównywanych technologii w tym zakresie jest porównywalna i skupiono się na efektach zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tych opcji terapeutycznych.

Pismo MZ:

3. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej przedstawiona analiza ekonomiczna dla tapentadolu we wnioskowanym wskazaniu „nowotwory złośliwe” nie spełnia następujących wymagań minimalnych:

- a. nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i opcjonalne, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia), tj. oksykodon tabl. o przedłużonym uwalnianiu, buprenorfina tabl. podjęzykowe, system transdermalny, fentanyl system transdermalny, metadon syrop, morfina tabl. powł. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu, tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań;

- b. nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w §5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w §5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

INAR:

Należy mieć na uwadze, iż w przedstawionej analizie ekonomicznej porównywaną technologię opcjonalną stanowił oksykodon tabl. o przedłużonym uwalnianiu. W odniesieniu do wskazania „nowotwory złośliwe” analiza kliniczna zawiera 1 randomizowane badanie kliniczne (*Imanaka 2013*) porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z którym **wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad omawianą technologią opcjonalną (tj. oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu) w zakresie wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem**. Powyższe zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia opioidami w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, co potwierdzili

oraz eksperci medyczni ankietowani w ramach oceny leku Targin (AOTM-OT-4350-27/2013)

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/332/AWA/332_AWA_OT_4350_27_Targin_bol_nowotworowy_BIP.pdf].

Biorąc powyższe pod uwagę należy uznać, iż w przypadku przedłożonej analizy ekonomicznej nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej.

W przedłożonej analizie ekonomicznej odstępiono od przeprowadzenia porównania technologii wnioskowanej z morfiną (tabl. powl. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu) z uwagi na krótki okres obserwacji włączonego do analizy efektywności klinicznej badania *Kress 2014*. Należy jednak podkreślić, iż przytoczona próba stanowi randomizowane badanie kliniczne dowodzące **wyższości wnioskowanej technologii nad morfiną o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu w zakresie częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zarówno ogółem, tych ze strony przewodu pokarmowego (ogółem, nudności, wymioty, suchość w ustach)**. **A zatem art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej również nie ma zastosowania w odniesieniu do porównania tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. morfina (tabl. powl. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu).**

Należy podkreślić, iż zgodnie z §4. ust 3 pkt 1 Rozporządzenia przegląd systematyczny, którego wyniki stanowią podstawę analizy ekonomicznej, powinien zawierać co najmniej jedną refundowaną technologię opcjonalną. Rozporządzenie nie nakłada zatem konieczności przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi możliwymi technologiami opcjonalnymi.

W konsekwencji nie ma podstaw do naruszenia wymagań, o których mowa w cytowanym wyżej Piśmie MZ (pkt. 3 a oraz b) dotyczących porównania wnioskowanej technologii z buprenorfiną (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanylą (system transdermalny), metadonem (syrop).

Pismo MZ:

W opinii Agencji przedstawione w analizie problemu decyzyjnego argumenty wnioskodawcy dotyczące wyboru komparatorów nie są wystarczająco uzasadnione (patrz poniżej). Ponadto, w rozumieniu Ustawy o refundacji, przedstawione w analizie klinicznej istotne statystycznie punkty końcowe, oceniane w badaniach klinicznych jako dodatkowe, nie dowodzą wyższości terapeutycznej tapentadolu w bólach nowotworowych nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu.

INAR:

Uzasadnienie dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w końcowej części pisma.

Ponadto w rozumieniu Ustawy refundacyjnej (art. 13 ust. 3), która mówi:

„Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

A zatem w Ustawie refundacyjnej, nie ma wskazania jakie punkty końcowe mają dowodzić wyższości ocenianej interwencji nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu.

Dodatkowo, należy podkreślić, iż wykazanie istotności statystycznej w ocenie drugorzędowych punktów końcowych (tj. dodatkowych), dla których nie została oszacowana wielkość próby oraz moc statystyczna badania, **świadczy o dużej sile omawianego efektu.**

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane badania RCT (*Imanaka 2013, Kress 2014*), w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (TAP_{ER}) odpowiednio z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu (OXY_{CR}) oraz z morfiną o przedłużonym uwalnianiu (MOR_{CR}) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym.

Na podstawie badania klinicznego *Imanaka 2013* wykazano **wyższą** wnioskowanej technologii nad omawianą technologią opcjonalną (OXY_{CR}) w **zakresie wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem**.

Na podstawie randomizowanego badania *Kress 2014* wykazano **wyższą** wnioskowanej technologii nad morfiną o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu w zakresie częstości **wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, nudności, wymiotów, suchości w ustach**.

Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (czyli: zaparcia, nudności, wymioty etc.) pojawiające się w trakcie leczenia opioidami w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, co potwierdzili nie tylko [REDACTED] ale również eksperci medyczni ankietowani w ramach oceny leku Targin (AOTM-OT-4350-27/2013) [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/332/AWA/332_AWA_OT_4350_27_Targin_bol_nowotworowy_BIP.pdf].

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Targin (chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu) we wskazaniu: nowotwory złośliwe w uzasadnieniu swojej **pozytywnej** rekomendacji stwierdza jednoznacznie, że **występowanie zaparć u chorych leczonych silnymi opioidami takimi jak morfina czy oksykodon stanowi bardzo poważny problem kliniczny**.

Palexia retard® jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy działających ośrodkowo leków przeciwbólowych, posiadającą w jednej cząsteczce dwojakie działanie: agonistyczne na receptor opioidowy μ i hamujące wychwyt zwrotny noradrenaliny. Oba mechanizmy działają synergistycznie zapewniając skuteczność w leczeniu bólu nocyceptywnego i neuropatycznego, a także przyczyniając się do mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi opioidami, takimi jak oksykodon, czy morfina.

Biorąc powyższe pod uwagę należy uznać, iż w przypadku przedłożonej analizy klinicznej nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej.

Pismo MZ:

4. W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego nie wyszczególniono 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 (§6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia), tj. nie podano założeń, na podstawie których

uwzględniono w scenariuszu nowym udział w rynku tapentadolu, zgodnie z danymi dla udziałów w rynku jakie uzyskał oksykodon w pierwszych 2 latach refundacji.

INAR:

Szczegółowy opis założeń, na podstawie których dokonano oszacowania udziałów tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w scenariuszu nowym znajduje się na stronie 31 analizy wpływu na budżet.

Mając na uwadze rodzaj i drogę podania wnioskowanego leku, a także dostępność danych sprzedażowych opioidów, dla których można przeanalizować dynamikę sprzedaży przed i po wprowadzeniu refundacji, do kalkulacji udziałów w rynku tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu za najodpowiedniejsze uznano dane dotyczące oksykodonu ER.

Pismo MZ:

5. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8. pkt I Rozporządzenia), tj.:

- a. podane źródła w tekście analizy problemu decyzyjnego są niedokładne, nie pozwalają jednoznacznie określić cytowanej pozycji, np. dane dla rekomendacji refundacyjnej AWMSG nie zawierają linku do strony internetowej, a piśmiennictwo dla decyzji refundacyjnych dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w przedmiotowym wskazaniu zawiera jedynie odnośniki do strony głównej organizacji. Uniemożliwia to identyfikację wskazanych źródeł informacji.
- b. w analizie ekonomicznej w uzasadnieniu uwzględnionych kosztów (str. 48 analizy ekonomicznej) powołano się na publikację, w której brak jest wskazanych informacji źródłowych – referencja nr 33 w bibliografii analizy ekonomicznej.

INAR:

Ad a. Dane dla rekomendacji refundacyjnej AWMSG zostały przedstawione w postaci opisowej tj.

AWMSG, Tapentadol prolonged release (Palexia® SR), 2011

wraz z dołączonym PDF dokumentu, który jednoznacznie umożliwia identyfikację wskazanego źródła.

Powyższe wynika z faktu, iż podczas tworzenia analizy nie było możliwości dołączenia linku do rekomendacji AWMSG, z powodu pojawiającego się błędu strony. Link do rekomendacji AWMSG dla tapentadolu jest następujący:

<http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=444>

Należy zauważyć, iż w przypadku wszystkich pozostałych rekomendacji refundacyjnych tj. SMC (Szkocja), HAS (Francja) PBAC (Australia), oraz CADTH (Kanada) zostały dołączone linki pozwalające na ich identyfikację.

Natomiast w zakresie decyzji refundacyjnych w przypadku braku refundacji ocenianej interwencji w danym kraju, odwoływano się jedynie do strony głównej organizacji, z uwagi na brak dokumentu wskazującego na jego refundację.

W przypadku refundacji powoływano się na odnaleziony dokument, np.: tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest aktualnie refundowany we Włoszech, Hiszpanii, Danii, Niemczech, Irlandii na podstawie raportu HAS 2014 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13581_PALEXIA_PIC_Ins_Avis2_CT13581.pdf).

Poniżej dołączamy link do statusu refundacyjnego dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w zakresie refundacji w niemieckiej części Szwajcarii:

http://ch.oddb.org/de/gcc/search/zone/drugs/search_query/Palexia/search_type/st_oddb#best_result

oraz w Kanadzie: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2011_nucynta_cr_133167-eng.pdf

Ad b. Ww. referencja na stronie 48 analizy ekonomicznej jest przytoczona błędnie. Prawidłowe odwołanie stanowi referencja numer 35 w bibliografii analizy ekonomicznej.

Należy zauważyć, iż w dalszej części analizy, przy opisach sposobu kalkulacji kosztów, w odniesieniu do których zastosowano informacje z referencji nr 35, powyższe odwołanie jest prawidłowe (str. 57-58, 60-61, 68, 77, 78, 79). A zatem błędne przytoczenie referencji ze strony 48 nie zostało powielone w dalszej części dokumentu pozwalając na prawidłową interpretację założeń przyjętych w toku opisywanych kalkulacji kosztów.

Pismo MZ:

6. Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności analiz, ekspertyz, opinii oraz niepublikowanych badań (§8. pkt 2 Rozporządzenia), tj.:
 - a. we wszystkich analizach wnioskodawcy powołano się na wyniki niepublikowanego badania ankietowego, do których nie ma możliwości uzyskania dostępu, a na podstawie którego określono koncepcję oraz główne założenia przedstawionych analiz;

- b. w analizie wpływu na budżet do obliczeń uwzględniono dane IMS Health dotyczące sprzedaży produktu leczniczego Targin, do których nie ma możliwości uzyskania dostępu, a zatem weryfikacji poprawności przyjętych założeń
- c. w analizie wpływu na budżet przy uwzględnieniu danych IMS Health o sprzedaży oksykodonu, nie określono czy jest to sprzedaż apteczna, szpitalna czy sumaryczna.

INAR:

Ad a. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów medycznych dotyczyło zarówno leczenia bólu przewlekłego jak i ostrego, a zatem tematyki wykraczającej poza wnioskowane wskazania refundacyjne. Ponadto autorzy raportu HTA korzystali jedynie z części wyników omawianego badania. W związku z powyższym załącznikiem (Załącznik 2) do niniejszego pisma są wyłącznie te odpowiedzi ankietowanych ekspertów, które stanowiły podstawę do określenia koncepcji i głównych założeń przedłożonych analiz. Należy podkreślić, iż po uzyskaniu odpowiedzi w formie pisemnej na postawione w ankiecie pytania, Instytut Arcana w drodze konsultacji bezpośrednich kontaktował się z ankietowanymi celem doprecyzowania uzyskanych odpowiedzi oraz ustalenia konsensusu stanowiącego podstawę dla wykonanych analiz. W związku z powyższym w załączonym dokumencie zestawiono zarówno odpowiedzi każdego z pięciu ekspertów medycznych jak i uzyskany w drodze konsultacji konsensus bądź wynikające z przeprowadzonych kalkulacji założenie przyjęte w analizie.

Ad b. Ww. dane IMS Health dotyczące sprzedaży preparatu Targin wraz z przeprowadzonymi na ich podstawie kalkulacjami stanowią załącznik 3 do niniejszego pisma.

Ad c. Uwzględnione w analizie wpływu na budżet dane IMS Health o sprzedaży oksykodonu dotyczą jego sprzedaży **aptecznej**.

Pismo MZ:

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że przedstawiony przegląd systematyczny w kryteriach selekcji nie uwzględnia publikacji dla leków, które są aktualnie finansowane we wskazanej populacji docelowej tj. pominięto wyniki badań klinicznych dla buprenorfiny (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanylu (system transdermalny), metadonu (syrup; tylko dla wskazania ból nowotworowy), morfiny (tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań). Powyższe leki, zgodnie z analizą problemu decyzyjnego dostarczoną przez wnioskodawcę, są rekomendowane do stosowania w omawianym wskazaniu, a ponadto jak podano w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego, zgodnie z opinią ekspertów założono, że wnioskowany preparat Palexia retard® będzie przejmował udziały leków zawierających ww. substancje czynne. Dodatkowo, w oparciu o wyniki badania ankietowego określono także

rozkład przejścia udziałów poszczególnych analgetyków przez preparat Palexia retard®, z którego wynika, że:

- w przewlekłym bólu nowotworowym, tapentadol będzie przejmował największe udziały od buprenorfiny w postaci systemu transdermalnego oraz fentanylu w postaci systemu transdermalnego (Tabela 12, str. 28 analizy wpływu na budżet);
- w przewlekłym bólu nienowotworowym tapentadol będzie przejmował największe udziały od buprenorfiny w postaci systemu transdermalnego (Tabela 12, str. 28 analizy wpływu na budżet).

Podsumowując, leki te są zarówno finansowane, rekomendowane jak i stosowane w przedmiotowym wskazaniu, a co więcej, na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w głównej mierze zostaną zastąpione przez ocenianą technologię medyczną.

W związku z powyższym niezasadne jest wyłączenie ich z części przedstawionych analiz farmakoekonomicznych, tj. analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, a uwzględnienie wyłącznie w analizie wpływu na budżet.

INAR:

Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych nie nakłada obowiązku przeprowadzenia porównania ze **wszystkimi** technologiami alternatywnymi. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami należy przeprowadzić porównanie z **co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną**. W przedłożonym przeglądzie przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji z 2 refundowanymi technologiami opcjonalnymi (tj. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu oraz morfina o przedłużonym uwalnianiu), a w przedłożonej analizie ekonomicznej z 1 refundowaną technologią opcjonalną (tj. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu). **A zatem obie analizy pozostają zgodne z omawianym Rozporządzeniem.**

W pierwszej kolejności należy podkreślić, iż w ramach analizy wpływu na budżet **tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) nie odbiera udziałów morfynie o natychmiastowym uwalnianiu (tj. w postaci tabl. powł., roztworu do wstrzykiwań)**. Z uwagi na postać ww. technologii medycznej nie może ona stanowić adekwatnej technologii opcjonalnej. Nie została ona również wskazana jako odpowiedni komparator w ramach analizy problemu decyzyjnego jak również przez ekspertów medycznych uczestniczących w badaniu ankietowym. Natomiast morfina o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu jest adekwatnym komparatorem i została uwzględniona w systematycznym przeglądzie badań pierwotnych.

2. Należy zaznaczyć, iż na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Palexia retard® nie zastosowano ograniczeń dotyczących m.in. **interwencji alternatywnej**, a zatem w ramach przeprowadzonego wyszukiwania **nie pominięto badań**, w których oceniana interwencja mogłaby być porównywana z: buprenorfiną (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanylem (system transdermalny), metadonem (syrop; tylko dla wskazania ból nowotworowy).
3. Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania, **nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych** bezpośrednio porównujących ocenianą interwencją (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu) z: buprenorfiną (tabl. podjęzykowe, system transdermalny), fentanylem (system transdermalny), metadonem (syrop; tylko dla wskazania ból nowotworowy).
4. Dodatkowo, na podstawie oceny zidentyfikowanych przeglądów systematycznych stwierdzono, że wykonanie dodatkowego porównania (tj. porównania pośredniego), opartego na porównaniu o znacznie niższej wiarygodności (brak randomizowanych badań *head-to-head*) **nie mogłoby w jakkolwiek sposób zmienić czy wpłynąć na wnioski z analizy klinicznej**. Zidentyfikowane dane (przeglądy systematyczne, artykuły poglądowe/wtórne) jednoznacznie wskazują, że TAP_{ER} jest lekiem o porównywalnej analgezji oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa względem innych silnych opioidów.
5. Wymaga podkreślenia fakt, że większość wskazanych przez Agencję komparatorów (buprenorfina – tabletki podjęzykowe, metadon - syrop, morfina - tabl. powł., roztwór do wstrzykiwań) charakteryzuje się **inną drogą podania lub uwalniania** niż oceniana interwencja, co może wpłynąć na **ocenę efektów zdrowotnych zależną od czasu** (np. tabletki o natychmiastowym uwalnianiu charakteryzują się szybkim czasem uzyskania analgezji w przeciwieństwie do preparatów o przedłużonym uwalnianiu, a zatem okres obserwacji przedstawionych wyników będzie nieporównywalnie krótszy co wiąże się z odmiennymi definicjami ocenianych punktów końcowych). A zatem, niewskazanym byłoby przeprowadzenie analizy pośredniej porównującej wnioskowaną technologię z ww. silnymi opioidami.

6. W ramach analizy wpływu na budżet przejście przez tapentadol o przedłużonym uwalnianiu udziałów innych silnych opioidów w rozważanych populacjach docelowych (pacjenci z przewlekłym bólem nowotworowym/nienowotworowym o dużym nasileniu) oparto na opiniach ekspertów medycznych biorących udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym oraz wielkości sprzedaży refundowanych silnych opioidów. Pomimo, iż rozważane w analizie efektywności klinicznej oraz analizie ekonomicznej technologie opcjonalne (tj. oksykodon tabl. o przedłużonym uwalnianiu, morfina tabl. o przedłużonym/modyfikowanym uwalnianiu) mają niższą sprzedaż w porównaniu z buprenorfiną (system transdermalny) i fentanyl (system transdermalny) [REDACTED]

[REDACTED] jednakże za uwzględnieniem ich jako komparatorów przemawiają następujące kwestie:

- refundacja w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zarówno w populacji pacjentów nowotworowych, jak i nienowotworowych);
- obecność rejestracji zgodnej z analizowanym wskazaniem (na podstawie danych z ChPL);
- przynależność do grupy silnych opioidów;
- identyczna forma podania (postać stała - doustna, tabletki o przedłużonym uwalnianiu);
- rekomendacja w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu;
- **jednogłośnie uznane** przez ekspertów medycznych uczestniczących w badaniu ankietowym **za adekwatne i wystarczające komparatory** dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu;
- częste zastosowanie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu;
- możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych.

Należy podkreślić, [REDACTED]

[REDACTED] iż ze względu na swój podwójny mechanizm tapentadol o przedłużonym uwalnianiu **zastąpi leki powodujące objawy niepożądane, w szczególności trudne do opanowania zaparcia występujące najczęściej po opioidach podawanych doustnie.**

Podsumowując, przeprowadzone porównanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonom (tabl. o przedłużonym uwalnianiu) (analiza efektywności klinicznej, analiza ekonomiczna) oraz morfina (tabl. o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu) (analiza efektywności klinicznej) jest zgodne z Rozporządzeniem MZ w sprawie

minimalnych wymagań (uwzględniono co najmniej jeden refundowany komparator - § 4. ust 3 pkt 1), polską praktyką kliniczną (jednogłośnie potwierdzone przez ekspertów medycznych w badaniu ankietowym) oraz polskimi i zagranicznymi wytycznymi postępowania klinicznego.

Pismo MZ:

Ponadto mając na uwadze, że przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego dla ocenianej technologii medycznej (tj. 26 sierpnia 2014 r.) zostało opublikowane nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64) refundowanych od dnia 1 września 2014 r. zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację składanych analiz zgodnie z ww. Obwieszczeniem.

INAR:

Należy zauważyć, iż informacje zawarte w analizach były aktualne na dzień złożenia wniosku (zgodnie z § 2. Rozporządzenia), gdyż czas obowiązywania wspomnianego Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. rozpoczął się 1 września 2014 r. a zatem po złożeniu wniosku refundacyjnego dla ocenianej technologii medycznej (tj. 26 sierpnia 2014 r.).

Mając jednak na uwadze uprzejmą prośbę zawartą w piśmie MZ dokonano aktualizacji analizy wpływu na budżet (ceny silnych opioidów zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r.) i w załączonych plikach przedstawiono wyniki analizy podstawowej (kalkulator BIA – Załącznik 4 oraz dokument Word – Załącznik 5). Wyniki analizy ekonomicznej pozostają niezmienione, gdyż zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. zarówno cena jak i poziom oraz sposób finansowania porównywanej technologii opcjonalnej (tj. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu) nie uległy zmianie w stosunku do informacji zawartych w Obwieszczeniu MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. uwzględnionym w przedłożonej analizie ekonomicznej, a zatem analiza ekonomiczna pozostaje nadal zgodna z § 2. Rozporządzenia.

REFERENCJE

1. [REDAKTOR] Analiza efektywności klinicznej dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Kraków 2014. praca niepublikowana.
2. Obradovic M, Ikenberg R, Hertel N, Antonanzas F, Galvez R, Liedgens H. Cost-Effectiveness of Tapentadol in Severe Chronic Pain in Spain: A Cost Analysis of Data From RCTs. *Clin Ther* 2012;34(4): 926-43.
3. Ikenberg R, Hertel N, Andrew Moore R, Obradovic M, Baxter G, Conway P, et al. Cost-effectiveness of tapentadol prolonged release compared with oxycodone controlled release in the UK in patients with severe non-malignant chronic pain who failed 1st line treatment with morphine. *J Med Econ* 2012;15(4): 724-36.
4. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extender release In comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. *Current Medical Research & Opinion* 2014.
5. Badanie ankietowe dotyczące leczenia bólu przeprowadzone wśród czołowych polskich ekspertów w tej dziedzinie. Badanie niepublikowane, 2014.