



Rekomendacja nr 261/2014

z dnia 22 grudnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Adempas (riocyguat), tabl. powł. 0,5 mg; Adempas (riocyguat), tabl. powł. 1 mg; Adempas (riocyguat), tabl. powł. 1,5 mg; Adempas (riocyguat), tabl. powł. 2 mg; Adempas (riocyguat), tabl. powł. 2,5 mg w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Adempas (riocyguat), tabl. powł. 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305
- Adempas (riocyguat), tabl. powł. 1 mg; kod EAN: 5908229300336
- Adempas (riocyguat), tabl. powł. 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367
- Adempas (riocyguat), tabl. powł. 2 mg; kod EAN: 5908229300398
- Adempas (riocyguat), tabl. powł. 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność riocyguatu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III).

Obecnie Adempas jest jedynym produktem leczniczym zarejestrowanym w terapii przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) w przypadkach nieoperacyjnych oraz gdy leczenie operacyjne zakończyło się niepowodzeniem.

W badaniu wysokiej jakości CHEST-1, porównującym riocyguat z placebo, zastosowanie wnioskowanej technologii u badanych pacjentów, istotnie statystycznie poprawiło



wydolność wysiłkową ocenioną testem 6-minutowego marszu oraz zwiększyło szansę na przejście do niższej klasy czynnościowej według WHO.

Rekomendacja kliniczna Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2014 r. wskazuje riociguat jako obecnie jedyną skuteczną terapię w omawianym wskazaniu, a podawanie innych leków stosowanych w tętniczym nadciśnieniu płucnym uznaje za niezasadne.

Eksperti kliniczni jednogłośnie wskazali na zasadność refundacji omawianej technologii, powołując się na skuteczność i bezpieczeństwo dowiedzione w badaniu rejestracyjnym CHEST-1 oraz brak innych opcji terapeutycznych w populacji pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie leczenia operacyjnego lub z CTEPH przetrwałym/nawrotowym po endarterektomii tętnic płucnych.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, a dodatkowo pozytywna decyzja refundacyjna będzie się wiązać ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Z tych względów Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że finansowanie wnioskowanej technologii jest możliwe jedynie po odpowiednim obniżeniu kosztu terapii, na przykład poprzez wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Veletri Adempas (riociguat), dla których wnioskodawca, we wnioskach o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Adempas (riociguat), tabl. powl. 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305 - [REDACTED]
- Adempas (riociguat), tabl. powl. 1 mg; kod EAN: 5908229300336 - [REDACTED]
- Adempas (riociguat), tabl. powl. 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367 - [REDACTED]
- Adempas (riociguat), tabl. powl. 2 mg; kod EAN: 5908229300398 - [REDACTED]
- Adempas (riociguat), tabl. powl. 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428 - [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*) wynika między innymi z mechanicznego zamknięcia łożyska płucnego przez zorganizowane skrzepliny. Najczęściej CTEPH jest odległym powikłaniem zatorowości płucnej (ZP lub PE, ang. *Pulmonary Embolism*), po której nie nastąpiła pełna rekanalizacja tętnic płucnych. Pomimo leczenia przeciwzakrzepowego resztkowe skrzepliny tętnic płucnych mogą być stwierdzone u około 50% chorych po przebyłym pierwszym epizodzie PE. Z kolei u około 1-2% chorych skrzepliny te mogą istotnie zwężyć naczynia powodując podwyższenie oporu płucnego. Zwężenie tętnic płucnych powoduje redystrybucję przepływu krwi i nadmierny przepływ w naczyniach bez skrzeplin. Prowadzi to do postępującego uszkodzenia zdrowych (nieobjętych zatorowością) naczyń i w konsekwencji tętnice ulegają przebudowie z wytworzeniem zmian spłotowatych podobnych do występujących w tętniczym nadciśnieniu płucnym.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH), kiedyś uważane za rzadkie, obecnie rozpoznaje się nawet u 3,8% chorych, którzy przeżyli ostry incydent płucny. Niektóre obserwacje wskazują, że CTEPH może występować jeszcze powszechniej, gdyż u ponad połowy pacjentów rozwija się bez poprzedzających klinicznych epizodów zakrzepowo-zatorowych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenu azotu (NO). Gdy NO wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP).

Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie. Nadciśnienie płucne jest powiązane z dysfunkcją śródbłonna, zaburzeniami syntezy NO i niewystarczającą stymulacją szlaku NO-sGC-cGMP.

Riocyguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riocyguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO. Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania cGMP.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)” stanowią:

- Zdiagnozowane oraz udokumentowane przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS
- Spełnienie jednego z dwóch poniższych kryteriów:
 - nieoperowalne CTEPH
 - przetrwałe CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Przetrwałe CTEPH to utrzymujące się nadciśnienie płucne (zgodnie z definicją hemodynamiczną zawartą w punkcie 3) przez co najmniej 6 miesięcy po endarterektomii płucnej (PEA) potwierdzone cewnikowaniem prawego serca,
- Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 30 mm Hg i naczyniowy opór płucny ≥ 300 dyn*sec*cm⁻⁵ (lub 3,75 jednostki Wooda),
- Klasa czynnościowa od II do III według WHO,
- Wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie brak jest refundowanych produktów leczniczych w ocenianym wskazaniu. Zanim riocyguat został zarejestrowany w omawianym wskazaniu, rekomendacje kliniczne jako możliwe do zastosowania substancje wymieniały: antagonistów receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 oraz prostanoidy. Jednakże najnowsza rekomendacja kliniczna Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) z 2014 r. wskazuje, że stosowanie leków zarejestrowanych w tętnicznym nadciśnieniu płucnym jest nieuzasadnione w leczeniu CTEPH, a wnioskowana technologia jest jedyną o udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej riocyguat w leczeniu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, w porównaniu z placebo.

Skuteczność riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH jest poparta wynikami randomizowanego badania klinicznego III fazy (CHEST-1). W badaniu CHEST-1 16-tygodniowa terapia riocyguatem skutkowała istotną statystycznie poprawą wyniku w pierwszorzędownym punkcie końcowym – teście 6-minutowego marszu w porównaniu z terapią placebo. Ponadto w badaniu CHEST-1 wykazano skuteczność riocyguatu w poprawie parametrów hemodynamicznych, klasy czynnościowej WHO oraz jakości życia u pacjentów z CTEPH.

Analiza danych z badania CHEST-1 wykazała większą skuteczność riocyguatu w porównaniu z placebo pod względem:

- poprawy wydolności wysiłkowej ocenionej testem 6-minutowego marszu (MD=45,00; [95%CI: 23,87; 66,13]; p<0,01),
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO (OR=2,80; [95%CI: 1,43; 5,46]; p<0,01),
- zmniejszania ryzyka stabilizacji klasy czynnościowej wg WHO (OR=0,45; [95%CI: 0,25; 0,82]; p<0,01),
- zmniejszania duszności ocenionej 10-stopniową skalą Borga (MD=-1,00; [95%CI: -1,58; -0,42]; p<0,01),
- poprawy jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D (MD=0,14; [95%CI: 0,06; 0,22]; p<0,01) oraz kwestionariuszem LPH (MD=-5,00; [95%CI: -9,93; -0,07]; p=0,05),
- zmniejszania naczyniowego oporu płucnego (MD=-249 dyn*sec/cm⁵; [95%CI: -320,29; -177,71]; p<0,01),
- zmniejszania ciśnienia w tętnicy płucnej (MD=-4,80 mmHg; [95%CI: -6,71; -2,89]; p<0,01),
- zmniejszania stężenia NT pro-BNP w osoczu (MD=-444 pg/ml; [95%CI: -843; -45]; p<0,01; analiza autorów badania metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów; MD= -367 pg/ml; [95%CI: -797,91; 63,91]; p=0,10; własna analiza danych metodą odwróconej wariancji na danych zagregowanych),
- zmniejszania średniego ciśnienia tętniczego (MD=-8,70 mmHg; [95%CI: -11,93; -5,47]; p<0,01)
- zwiększania rzutu serca (MD=0,83 l/min; [95%CI: 0,54; 1,12]; p<0,01).

Skuteczność praktyczna

W analizie skuteczności wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej riocyguatu.

Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Adempas większość działań niepożądanych leku jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u ≥10% pacjentów leczonych produktem leczniczym Adempas, były bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu z badań CHEST-1 (pacjenci z CTEPH) i PATENT-1 (pacjenci z PAH) wykazała większą szansę wystąpienia podczas stosowania riocyguatu:

- zawrotów głowy (OR=1,74; [95%CI: 1,09; 2,78]; p=0,02; 2 badania),
- niestrawności (OR= 2,50; [95%CI: 1,45; 4,33]; p<0,01; 2 badania),
- bólu głowy (OR=1,74; [95%CI: 1,16; 2,62]; p<0,01; 2 badania),

- niedociśnienia (OR=3,37; [95%CI: 1,41; 8,07]; p<0,01; 2 badania)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60; p=0,06; 2 badania) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Jednocześnie analiza bezpieczeństwa wykazała mniejszą szansę wystąpienia u pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z otrzymującymi placebo:

- uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej (OR=0,34; [95%CI: 0,14; 0,82]; p=0,02; 1 badanie),
- kaszlu (OR=0,33; [95%CI: 0,19; 0,59]; p<0,01; 2 badania),
- duszności (OR=0,44; [95%CI: 0,25; 0,76]; p<0,01; 2 badania),
- zmęczenia (OR=0,33; [95%CI: 0,12; 0,94]; p=0,04; 1 badanie).

Zgodnie z informacją ze strony EMA dla Adempasu (riocyguat) funkcjonuje plan zarządzania ryzykiem (*Risk Management Plan*, RMP). Dla oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania riocyguatu w rzeczywistej praktyce klinicznej prowadzony jest rejestr – EXPosurE Registry Riociguat (EXPERT) – ostateczny raport jest spodziewany na początku 2019 r.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W analizach wnioskodawcy brak propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Adempas (riocyguat) w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) niebędących kandydatami do operacji lub z resztkowym/nawrotowym nadciśnieniem płucnym po endarterektomii płucnej.

Populację modelowaną stanowili pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub pacjenci z CTEPH po endarterektomii płucnej z WHO FC (*Functional Class*) II i III.

Ocenianą interwencję porównywano z terapią standardową (antykoagulanty, diuretyki, glikozydy nasercowe). Adempas podawany był jako terapia dodana do terapii standardowej, dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL. Pacjenci uwzględnieni w modelu wnioskodawcy otrzymywali również tlenoterapię, odsetek pacjentów stosujących tlenoterapię uzależniony był od klasy czynnościowej.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Przyjęto roczną stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5%, natomiast dla efektów zdrowotnych 3,5%.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty tlenoterapii, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty wydania leku oraz koszty hospitalizacji. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – przyjęto założenie, że leczenie niedociśnienia nie wiąże się z dodatkowymi kosztami, natomiast pozostałe działania niepożądane uznano za nieróżniące.

W modelu wnioskodawcy Agencja zidentyfikowała błędy dot. przyjętej liczby hospitalizacji na cykl leczenia, czy też wartości ilorazu szans dla ryzyka zgonu, które skorygowano w ramach obliczeń własnych Agencji. Przeliczono również cenę progową preparatu Adempas bazując na poprawionym modelu oraz aktualnym progu efektywności kosztowej.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej był brak niektórych danych informujących model, co wymusiło zastosowanie rozwiązań wpływających na niepewność oszacowań. Brak danych długookresowych dotyczących prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej, wymusił zastosowanie ekstrapolacji danych. natomiast brakujące dane o zużyciu zasobów w populacji polskiej

zastąpiono danymi, które uzyskano na podstawie ankiety przeprowadzonej w zaledwie jednym ośrodku zajmującym się leczeniem pacjentów z CTEPH.

Na podstawie obliczeń Agencji można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR dla porównania riocyguatu z terapią standardową, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ wynosi 388 151,50 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) 388 245,35 PLN.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozy opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adempas wynosi 1 269,58 PLN z perspektywy NFZ oraz 1 268,28 PLN z perspektywy poszerzonej (dla każdego wnioskowanego opakowania).

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie założenia o braku wpływu riocyguatu na ryzyko zgonu. Przyjęcie takiej samej wartości ryzyka zgonu dla obu porównywanych interwencji (OR=1) powodowało wzrost współczynnika ICUR o około 100% na podstawie obliczeń własnych analityków Agencji (w ramach analizy wnioskodawcy stwierdzono błąd polegający na tym, że w ramach tego scenariusza analizy wrażliwości jedynie OR zgonu dla klasy czynnościowej II wynosił 1, natomiast dla klas czynnościowych III i IV OR pozostawiono na poziomie niezmiennym względem analizy podstawowej – tj. riocyguat w dalszym ciągu dla tych klas czynnościowych zmniejszał szansę wystąpienia zgonu względem terapii standardowej; dlatego wyniki analizy uzyskane przez wnioskodawcę wskazywały nieprawidłowo, że zmiana analizowanego parametru wiąże się tylko z 29% wzrostem wartości współczynnika ICUR).

Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego ma niewielki wpływ na wyniki analizy – skutkuje wzrostem ICUR o około 1,7%. Dalsze skracanie horyzontu czasowego wiąże się z dalszym wzrostem współczynnika ICUR (10-letni horyzont – wzrost ICUR o około 35%; 5-letni horyzont – wzrost ICUR o około 141%).

Przyjęcie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji leczonej terapią standardową na podstawie polskiej publikacji Lewczuk 2001 skutkuje obniżeniem wartości ICUR o około 9,7%. Dalsze zwiększanie prawdopodobieństwa zgonu powoduje zmniejszanie się wartości ICUR.

Zmiany zestawów użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia powodowały ograniczone zmiany w wartości ICUR w zakresie od ok. – 11% do około + 6,5%.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W związku z faktem, iż brak jest refundowanego komparatora w omawianym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adempas (riocyguat) w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)". Aktualnie wnioskowany produkt leczniczy nie jest finansowany ze środków publicznych.

Populacja objęta wnioskiem refundacyjnym jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Adempas. Obejmuje ona dorosłych chorych z nieoperowalnym CTEPH bądź przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, z II lub III klasą czynnościową wg WHO. W BIA wnioskodawcy zidentyfikowano błędy w ramach szacowania wielkości populacji docelowej, w tym w zakresie oszacowania dynamiki napływu pacjentów do wnioskowanego programu lekowego. W

wyniku błędu wnioskodawcy prognoza dotycząca liczby pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego w drugim roku refundacji została zaniżona o około 19%.

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono wyniki z perspektywy poszerzonej, tj. uwzględniając koszty ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta (wydatki ponoszone przez pacjenta nie mają wpływu na wyniki inkrementalne).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty jednostkowe produktu leczniczego, koszty leczenia wspomagającego oraz pozalekowe koszty medyczne (hospitalizacja, tlenoterapia domowa, monitorowanie przebiegu leczenia w sytuacji braku refundacji riocyguatu, monitorowanie przebiegu choroby w ramach programu lekowego). Produkt leczniczy Adempas (riocyguat) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Riocyguat będzie dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioski refundacyjne nie zawierają propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Adempas w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne wyniosą 21 802 690 PLN w pierwszym roku refundacji (2015 r.), a w kolejnym roku – 2016, wzrosną do poziomu 32 162 834 PLN.

Na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym stwierdzono, że wydatki płatnika publicznego związane z włączeniem produktów leczniczych Adempas do refundacji wzrosną o 16 699 933 PLN w pierwszym roku refundacji i o 24 665 801 PLN w drugim roku. Przyjmując natomiast założenia uwzględnione w scenariuszu maksymalnym, wydatki inkrementalne wyniosą 33 863 753 PLN w pierwszym roku refundacji oraz 50 016 763 PLN w drugim roku refundacji.

W BIA wnioskodawca, przyjmując założenie o uwzględnieniu dynamiki wzrostu populacji docelowej adekwatnej do dynamiki zaobserwowanej w pierwszych latach funkcjonowania programu lekowego PAH, wykorzystał dane obejmujące niejednolite okresy. W związku z tym, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, uwzględniające współczynniki oszacowane na podstawie uśrednionych liczebności pacjentów w jednorocznych okresach. Zgodnie z założeniem przyjętym w analizie, populacja docelowa w pierwszym roku refundacji jest tożsama z populacją wyjściową. Uzyskane w obliczeniach własnych wyniki wykazały, że nastąpiło niedoszacowanie liczebności populacji, a co za tym idzie również kosztów w drugim roku refundacji.

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez AOTM można przewidzieć, że wydatki płatnika publicznego w wariantcie podstawowym wzrosną w pierwszym roku refundacji o 21 802 690 PLN (2015 r.), a w drugim roku refundacji o 39 739 656 PLN (2016 r.). Jak więc wskazują wyniki oszacowań analityków AOTM, w drugim roku refundacji wydatki płatnika publicznego wzrosną względem oszacowań wnioskodawcy o 7,5 mln PLN, tj. o 19%.

Na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym stwierdzono, że wydatki płatnika publicznego związane z włączeniem produktów leczniczych Adempas do refundacji wzrosną o 16 699 933 PLN w pierwszym roku refundacji i o 30 461 915 PLN w drugim roku. Przyjmując natomiast założenia uwzględnione w scenariuszu maksymalnym, wydatki inkrementalne wyniosą 33 863 753 PLN w pierwszym roku refundacji oraz 61 696 975 PLN w drugim roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków ze strony płatnika publicznego. Dodatkowo na podstawie obliczeń Agencji można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR dla porównania riocyguatu z terapią standardową, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ ponad trzykrotnie przekracza próg opłacalności. Wyliczenia w analizie progowej wskazują, że przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adempas wynosi

1 269,58 PLN z perspektywy NFZ oraz 1 268,28 PLN z perspektywy poszerzonej (dla każdego wnioskowanego opakowania). Ta oszacowana cena jest znacznie niższa od proponowanej przez wnioskodawcę.

W związku z powyższym zasadne jest przedstawienie przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wprowadzenie następujących zmian do proponowanego programu lekowego:

- ciśnienie w tętnicy płucnej kwalifikujące do leczenia powinno wynosić ≥ 25 mmHg;
- badania obrazujące przy kwalifikacji pacjenta do programu powinny obejmować: arteriografię płucną (obligatoryjnie) oraz jedno z trzech badań (do wyboru): angio MRI, angio-CT, scyntygrafia płuc;
- dyskwalifikacja z leczenia operacyjnego, które jest najskuteczniejszą terapią nadciśnienia płucnego, stanowiąca warunek włączenia do programu lekowego „*Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)*”, powinna być potwierdzona przez chirurga z odpowiednim doświadczeniem w przeprowadzaniu endarterektomii płucnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy była identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

W poszukiwaniu możliwych źródeł oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Adempas (riociguat) w omawianym wskazaniu, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu finansowania). W analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu.

Wybór leku uwzględnionego w analizie wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionej substancji. Wymieniony lek jest stosowany w ramach programu lekowego, w związku z czym jest refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie preparatów generycznych tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania (zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej) ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie racjonalizacyjnej wykazano, że w wyniku realizacji zaproponowanych przez autorów AR rozwiązań na przestrzeni lat 2015-2016 wystąpią oszczędności na poziomie około 113 mln PLN. Wartość uwolnionych środków przekracza wzrost wydatków płatnika publicznego oszacowany w BIA wnioskodawcy oraz w obliczeniach własnych AOTM.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania leku Adempas we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono jedynie wytyczne Europejskiego Towarzystwa

Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2014 r., które rekomendowały stosowanie riocyguatu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Pozostałe rekomendacje zostały wydane w okresie sprzed rejestracji riocyguatu.

Odnaleziono także 5 rekomendacji z 2014 r. odnoszących się do finansowania ze środków publicznych substancji riocyguat w przedmiotowym wskazaniu (Scottish Medicines Consortium, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Health Canada, Haute Autorite de Sante i Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Wszystkie rekomendacje są pozytywne, z czego jedna (Scottish Medicines Consortium) z ograniczeniami. Scottish Medicines Consortium ogranicza finansowanie riocyguatu do pacjentów, u których podanie inhibitora PDE-5 (m.in. sildenafil) jest przeciwwskazane, nietolerowane lub nieskuteczne. W rekomendacji zaznaczone jest także, że produkt leczniczy Adempas może być przepisywany tylko przez specjalistów ze szkockiej jednostki zajmującej się leczeniem chorób związanych z płucnymi zaburzeniami naczyniowymi.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Adempas jest finansowany w 5 (Austria, Dania, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria) krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest refundowany w 100%. W każdym kraju finansowanie leku odbywa się bez ograniczeń. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Oprócz krajów w których wnioskowany lek jest refundowany dostępny jest jedynie w Rumunii. Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.10.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-16(3)/JOS/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Adempas (riocyguat), tabl. powł. 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305; Adempas (riocyguat), tabl. powł. 1 mg; kod EAN: 5908229300336; Adempas (riocyguat), tabl. powł. 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367; Adempas (riocyguat), tabl. powł. 2 mg; kod EAN: 5908229300398, Adempas (riocyguat), tabl. powł. 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428 w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu: Stanowiska Rady Przejrzystości nr 363/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300305) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 364/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300336) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 365/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300367) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 366/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300398) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 367/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300428) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 363/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300305) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 364/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300336) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 365/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300367) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 366/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300398) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)".
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 367/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Adempas (riocyguat) (EAN: 5908229300428) w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"
6. Raport nr AOTM-OT-4351-34/2014. Wnioski o objęcie refundacją leków Adempas (riocyguat) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Analiza weryfikacyjna.