



SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego **DOVPRELA** (*pretomanid*),
we wskazaniu:
do stosowania w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem u dorosłych w
leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki
(ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej
(ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia
lub niereagującej na leczenie



WARSZAWA, 24 LUTEGO 2022 ROKU

Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Dovprela (pretomanid)**, we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu z **bedakiliną** i **linezolidem** u dorosłych w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie.

Negocjacje odbyły się w dniach 04.01.2022 r. oraz 25.01.2022 r. Komisja Ekonomiczna działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawców oraz płatnika świadczeń opieki zdrowotnej. Pomimo przeprowadzenia dwóch tur negocjacji nie osiągnięto porozumienia. Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Dovprela (pretomanid)** na warunkach proponowanych przez wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. opinii Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
2. opracowania analitycznego oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 014/2020 AOTMiT z dnia 19 lutego 2021 r. wraz z opisem programu lekowego w brzmieniu określonym przez AOTMiT;
3. maksymalnej i minimalnej CZN na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki;
4. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki;
5. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę lub dostępnych w domenie publicznej;
6. kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego preparatu w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym wskazaniu terapiami/technologiami medycznymi, w tym dostępnymi lub refundowanymi w Polsce;
7. wpływu na budżet płatnika publicznego po uwzględnieniu 5% marży hurtowej i 8% podatku od towarów i usług;
8. wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca (obecne uwarunkowania refundacyjne) oraz sześciokrotności PKB na jednego mieszkańca (projekt nowelizacji ustawy refundacyjnej), podczas gdy art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji *expressis verbis* wskazuje, że w toku negocjacji Komisja Ekonomiczna bierze pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt uzyskania dodatkowego roku życia.

Podstawowe informacje o technologii leczniczej ¹.

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy **Dovprela** (*pretomanid*) stosowany jest w skojarzeniu z *bedakiliną* i *linezolidem* u dorosłych w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie.

Pretomanid został zakwalifikowany do grupy ATC: J04, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwinfekcyjne stosowane ogólnie, leki przeciwprątkowe. Został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej) w dniu 29.11.2007 r., natomiast pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 31.07.2020 r. Na początku 2021 roku lek Pretomanid FGK otrzymał nową nazwę handlową: Dovprela.

Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Zalecana dawka to 200 mg (jedna tabletką) *pretomanidu* raz na dobę przez 26 tygodni.

U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź na leczenie można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia. Każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie.

Pretomanid należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z *bedakiliną* (400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień [z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami] doustnie przez łącznie 26 tygodni) i linezolidem (1200 mg na dobę doustnie przez maksymalnie 26 tygodni).

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Gruźlica jest chorobą zakaźną powodowaną przez prątki z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*. Najczęstszą postacią gruźlicy jest postać płucna, a postać pozapłucna może atakować m.in. węzły chłonne, układ moczowo-płciowy, układ kostno-stawowy, ośrodkowy układ nerwowy.

Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla 2019 roku wskazują, że zarejestrowano w Polsce 5 321 przypadków gruźlicy, w tym 102 przypadki odporne na 1 lek przeciwprątkowy oraz 43 wielolekooporne. Przypadki gruźlicy wielolekoopornej stanowią zatem poniżej 1% nowo rejestrowanych przypadków.

Szacuje się, że jeden chory obficie prątkujący, nie leczony zakaża około 10-15 osób w ciągu roku. Późno wykryty chory zakaża znacznie więcej osób. WHO wskazuje, że bez odpowiedniego leczenia umiera około 45% osób z gruźlicą oraz prawie wszyscy nosiciele wirusa HIV z gruźlicą.

Wytyczne WHO z 2020 roku uwzględniają stosowanie leku pretomanid w schemacie BPaL zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Ze względu na możliwość wyboru różnych, indywidualnych schematów leczenia gruźlicy, niemożliwe staje się określenie jednego komparatora dla tej technologii.

Produkt leczniczy pretomanid nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W ramach wskazania gruźlica, od roku 2015, Agencja rozpatrywała następujące substancje: *bedakilina*, *cykloseryna*, *ryfabutylna*, *klofazymina*, *etionamid*. Spośród nich *bedakilina* otrzymała negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

We wskazaniu gruźlica, zgodnie z obwieszczeniem MZ, refundowanych jest łącznie 5 produktów leczniczych. Cztery spośród leków stosowanych w ramach schematów leczenia gruźlicy są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

¹ za opracowaniem analitycznym AOTMiT Nr. 014/2020 z 19 lutego 2021 roku

W ramach dostępności leków poza przepisami obwieszczenia MZ dostępnych jest 16 leków wydawanych z przepisu lekarza zgodnie ze schematami leczenia gruźlicy oraz 7 leków dostępnych w ramach lecznictwa zamkniętego. Leczenie gruźlicy w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia oszacowano na 40 osób rocznie. Terapia **pretomanidem** trwa 26 tygodni, a więc kończy się w ramach jednego roku - nie występuje zjawisko kumulacji pacjentów. Należy się jednak liczyć z możliwością zwiększenia populacji, w związku ze zwiększoną migracją ludzi.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano niepewności w ocenie leku wynikające z jakości badania rejestracyjnego Nix-TB: badanie jednoramienne, bez komparatora, którym objęto nieliczną populację z czasem obserwacji 24 miesiące po leczeniu, z czego wyniki obejmowały tylko 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Brak zrandomizowanej grupy kontrolnej uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej. Do badania wzięto zbyt małą próbę badanych, aby prawidłowo ocenić bezpieczeństwo. Równocześnie zbyt krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych.

Dodatkowo badanie zostało przeprowadzone tylko w jednym kraju, co potencjalnie ogranicza możliwość przeniesienia wyników na populację w Polsce. W badaniu określono punkty końcowe, skupiając się na tych dotyczących wyleczenia, przy czym nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących jakości życia. Ze względu na charakter choroby uwagi te jednak mają mniejsze znaczenie, szczególnie brak komparatora, w przypadku gruźlicy XDR nie zaburza istotnie wnioskowania (założenie, że nie istnieje skuteczny reżim postępowania i szansa na samoistną remisję jest niewielka).

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki badania pokazują, że gruźlicę XDR i MDR można leczyć skutecznie schematem obejmującym trzy leki doustne (**pretomanid** w skojarzeniu z **bedakiliną** i **linezolidem**) przez 26 tygodni. Pomimo tego, że te formy gruźlicy były trudnymi do leczenia stanami, powodzenie leczenia wyniosło 90%, które może być porównywalne do tego uzyskiwanego przy standardowym schemacie leczenia infekcji wrażliwych. Ryzyko nawrotu choroby po leczeniu jest niskie. Wyniki są spójne dla wszystkich podgrup pacjentów w ramach badania (gruźlica XDR i MDR, pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV i bez takiego zakażenia).

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Ocena ekonomiczna wykazała, że Dovprela jest technologią efektywną kosztowo przy uwzględnieniu wysokości prognozy uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca. Przeprowadzona ocena obaczona jest kluczowym ograniczeniem związanym z rozbieżnością wnioskowanych kosztów refundacji z kosztami produktu leczniczego pretomanid przyjętymi na potrzeby oceny.

Ocena ekonomiczna przeprowadzona została w oparciu o cenę opakowania **pretomanid** dostępnego w ramach dystrybucji aptecznej w USA na poziomie _____ (przeliczenie na dzień 15 lutego 2021 roku). Odpowiadało to kosztowi 26-cio tygodniowej terapii lekiem **pretomanid** na poziomie _____ oraz przyjętymi kosztami całości terapii skojarzonej (**pretomanid + bedakilina + linezolid**) na poziomie ponad _____

W toku procesu negocjacyjnego Wnioskodawca zaproponował warunki kosztowe wielokrotnie wyższe od przyjętych na potrzeby oceny.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNISKOWANIA

Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania dotyczyły bezpieczeństwa stosowanej terapii. Niepewność dotyczy szczególnie osób, które nie były rekrutowane do badania z powodu kryteriów wykluczenia. Biorąc pod uwagę społeczne znaczenie choroby, należy liczyć się z możliwością kwalifikacji do leczenia osób, które nie podlegały ocenie w ramach badań klinicznych, a ryzyko działań niepożądanych u tych osób może być większe.

Wprowadzenie programu lekowego wymaga uwzględnienia w nim dodatkowych elementów terapii skojarzonej.

Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała cały dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa, warunków ekonomicznych i kosztowych dostępnych opcji terapeutycznych.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej, która wynikała zarówno z realizacji kryteriów wymienionych w art. 19 ust. 1 ustawy o refundacji (zgodnie z którymi mają być prowadzone negocjacje z wnioskodawcą), jak również realizacji obowiązku ustalenia w czasie negocjacji klinicznie istotnych punktów końcowych i ustalenia mechanizmów podziałów ryzyka opartych o wyniki kliniczne, zgodnie z art. 36 ust. 3 ustawy o refundacji. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które konsumowałoby właściwości technologii i przesłanki strategii negocjacyjnej.

W trakcie procesu negocjacyjnego Komisja uwzględniła również niepewności wskazane w opracowaniu analitycznym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 014/2020 AOTMiT z 19 lutego 2021 r.

Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki przedstawionych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocjacyjnego:

1. Dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym **Dovprela (pretomanid)** wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.
2. Zapewnienia dostępności do wszystkich niezbędnych składowych leczenia skojarzonego (**pretomanid + bedakilina + linezolid**), które są konieczne celem zastosowania produktu Dovprela w praktyce klinicznej.
3. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem **Dovprela (pretomanid)** w ramach racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji między kosztami nabycia produktu leczniczego **Pretomanid** (produkowanego przez tego samego producenta), dostępnego w systemie dystrybucji aptecznej w USA (sic!) a kosztami proponowanymi przez Wnioskodawcę dla płatnika publicznego w Polsce.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które godziłoby charakterystykę ocenianej technologii i założenia strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

Negocjacje – ostatnia faza

Podczas ostatniego spotkania negocjacyjnego w dniu 25 stycznia 2022 r. wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

Propozycja wnioskodawcy:

CZN:

RSS – CHB

RSS – mechanizm oparty na ocenie efektów klinicznych:

Propozycja Komisji ekonomicznej

CZN: 2 700,00 zł – oferta oparta o cenę produktu Pretomanid na rynku USA, odpowiadająca kosztowi terapii leczenia jedynie **pretomanidem** pojedynczego pacjenta na poziomie przekraczającym 20 000 zł.

RSS: – mechanizm oparty na ocenie efektów klinicznych: zwrot kwoty w wysokości 100% kosztów w sytuacji nieskuteczności leczenia.

Wynik negocjacji

NIE osiągnięto porozumienia w zakresie:

- **cenę zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego,**
- **instrumentu dzielenia ryzyka:** CHB
- **instrumentu dzielenia ryzyka:** mechanizmu opartego na ocenie efektów klinicznych

OSIĄGNIĘTO porozumienie w zakresie:

- **świadczenia gwarantowanego objętego programem lekowym,** tj. uzgodniono treści programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia z programu lekowego, monitorowania leczenia, oceny skuteczności leczenia i monitorowania programu lekowego.

Równocześnie w toku negocjacji nie osiągnięto porozumienia z Wnioskodawcą w zakresie zapewnienia dostępności wszystkich niezbędnych składowych leczenia skojarzonego (**pretomanid** + **bedakilina** + **linezolid**), umożliwiającą wykorzystanie produktu **Dovprela** w praktyce klinicznej.

Podsumowanie

1. W toku procesu negocjacji nie uzyskano porozumienia z Wnioskodawcą w zakresie zapewnienia dostępności wszystkich niezbędnych składowych leczenia skojarzonego, umożliwiających wykorzystanie produktu **Dovprela** w praktyce klinicznej.

Produkt leczniczy **Dovprela** (**pretomanid**) jest wskazany do stosowania w leczeniu gruźlicy płuc XDR lub MDR u dorosłych wyłącznie w ramach leczenia skojarzonego z **bedakiliną** (Sirturo) i **linezolidem**.

Produkty lecznicze zawierające **linezolid** dostępne są i stosowane w ramach lecznictwa szpitalnego aczkolwiek żaden z dopuszczonych do obrotu w Polsce preparatów zgodnie z ChPL nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu gruźlicy. Stosowanie **linezolidu** w terapii skojarzonej wymagałoby stosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami. Ponadto, w związku z tym, iż żaden z preparatów zawierających linezolid nie jest objęty refundacją we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym w żadnej z kategorii dostępności refundacyjnej, w świetle obowiązującego prawa, nie jest możliwe objęcie tych preparatów refundacją off-label, tak aby możliwe było zapewnienie kompleksowego finansowania terapii we

wskazaniu, o które aplikuje wnioskodawca w zakresie leku **Dovprela**. Program lekowy jako świadczenie gwarantowane powinien zapewnić dostępność refundacyjną wszystkich elementów terapii skojarzonej.

Analogiczne ograniczenia formalno-prawne dotyczą również produktu leczniczego zawierającego **bedakilinę (Sirturo)**. Produkt ten nie jest objęty refundacją ze środków publicznych. Nie zidentyfikowano informacji potwierdzających obecność produktu leczniczego w obrocie na terytorium RP. Oceniany wcześniej program lekowy z samodzielnie stosowanym produktem leczniczym Sirturo (rekomendacja Prezesa Agencji 50/2015 z dnia 1 czerwca 2015) dotyczył wskazania nie pokrywającego się ze wskazaniem wnioskowanego zastosowania produktu **Dovprela** w ramach terapii skojarzonej. Ponadto, zgodnie z informacjami pozostającymi w dyspozycji Komisji Ekonomicznej, na czas prowadzenia i zakończenia negocjacji, postępowanie administracyjne w zakresie objęcia refundacją produktu Sirturo, po negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT i negatywnej uchwale Komisji Ekonomicznej, nie zostało zakończone. W opinii Komisji Ekonomicznej nawet gdyby zostało zakończone decyzją pozytywną, ze względu na rozbieżność pomiędzy wskazaniami, o które aplikuje lek Sirturo i lek **Dovprela**, brak byłoby podstaw do objęcia refundacją produktu Sirturo w ramach terapii skojarzonej z lekiem **Dovprela** i **linezolidem**.

Komisja Ekonomiczna proponowała Wnioskodawcy rozważenie w ramach RSS zapewnienia dostępności pełnego schematu terapii skojarzonej, na co nie uzyskano akceptacji ze strony wnioskodawcy.

2. W toku procesu negocjacyjnego Komisja Ekonomiczna ustaliła, że produkt leczniczy **Pretomanid** dostępny jest w obrocie, w szczególności na terytorium USA, z ceną detaliczną na poziomie _____ oraz uzyskała potwierdzenie możliwości sprowadzenia do Polski w drodze importu w cenie _____ za opakowanie.

Cena hurtowa brutto wskazana przez Wnioskodawcę podczas negocjacji jako cena ostateczna odpowiadająca sumarycznemu kosztowi terapii pojedynczego pacjenta jedynie lekiem **Dovprela (pretomanid)** na poziomie _____ jest ofertą dyskryminującą płatnika publicznego w kontekście dostępności produktu leczniczego **Pretomanid** w cenie _____ za opakowanie, dostępnego od tego samego producenta na rynku USA.

Równocześnie, brak jest możliwości oceny kosztu całości terapii skojarzonej, w tym niezbędnej składowej leczenia skojarzonego tj. Sirturo (bedakilina), której cena oficjalna w części krajów Unii Europejskiej znajduje się na poziomie ok. 44 000 zł. Szacunkowy łączny koszt terapii skojarzonej według danych dostępnych Komisji Ekonomicznej kształtuje się na poziomie około _____ na kurację trwającą 26 tygodni.

3. Zaproponowane przez Wnioskodawcę warunki instrumentu dzielenia ryzyka opartego na wynikach klinicznych nie zabezpieczają interesów płatnika publicznego.

W wyniku negocjacji nie uzgodniono ostatecznego kształtu wymaganego – przepisami ustawy o refundacji - RSS opartego o wyniki kliniczne.

4. Negocjacje zakończyły się na przeprowadzeniu dwóch tur negocjacyjnych w związku z przedstawieniem przez Wnioskodawcę oferty określonej jako „oferta ostateczna”.

Oferta Wnioskodawcy stanowiąca wynik negocjacji nie równoważy interesu Wnioskodawcy interesem pacjentów i płatnika publicznego, a jej przyjęcie skutkowałoby ograniczeniem możliwości finansowania innych terapii, w tym w chorobach rzadkich.

Mając na uwadze przepis art. 36 ust. 6 ustawy, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1b tego aktu normatywnego, w braku porozumienia z wnioskodawcą Komisja podjęła uchwałę negatywną w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku **Dovprela**. Tym samym Komisja Ekonomiczna nie rekomenduje objęcia refundacją innowacyjnej technologii lekowej Dovprela w ramach terapii skojarzonej leczenia gruźlicy na zaproponowanych przez wnioskodawcę warunkach.

