

2018 -08- 3 1

Sekretariat Główny

7025

Formularz zgłaszania uwag do
analiz weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.16.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Somavert (pegwisomant) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Karolkowa 30, 01-207 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

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

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki z drowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki z drowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Przedstawiciel firmy Pfizer Polska Sp.

ZO.O.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.1.2.3 str. 13, rozdział 5.3, tabela 45, str. 53, rozdział 11 str. 71</p>	<p>„Populację ujętą w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę określono szerzej niż to wynika z kryteriów selekcji do wnioskowanego programu lekowego. Tym samym skuteczność oraz opłacalność wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie wyników uzyskanych wśród populacji szerszej niż wnioskowana.”... „Najważniejszymi ograniczeniami analizy są: brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z analogami somatostatyny, dostępność wyników uzyskanych w szerszej populacji niż wnioskowana”</p> <p>Akromegalia należy do chorób rzadkich, należy, zatem spodziewać się ograniczonych dowodów naukowych. W programie lekowym (PL) określono bardzo szczegółowe kryteria włączenia celowane na wyselekcjonowanie chorych, którzy uzyskają największą korzyść z objęcia leczeniem. Zawężenie kryteriów opisanych we wnioskowanym programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. Uwzględnienie tak szczegółowych kryteriów na etapie przeglądu systematycznego uniemożliwiłoby włączenie i tak w większości ograniczonych dowodów naukowych. Zatem analitycy przygotowujący AKL dla Wnioskodawcy zdecydowali o włączeniu do przeglądu szerszej populacji w celu zidentyfikowania wszystkich dowodów naukowych dla pegwisomantu, a w obrębie odnalezionych badań poszukiwano populacji zgodnej z przyjętymi kryteriami programu lekowego. Wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do przeglądu badań korespondują z wymogami kryteriów PL, czyli wśród pacjentów obserwowanych w badaniach znajdowali się chorzy spełniający kryteria programu lekowego, czyli po niepowodzeniu i/lub nietolerancji wcześniejszego leczenia farmakologicznego.</p> <p>Należy również podkreślić, iż niedawno oceniany przez Agencję pasyreotyd uwzględnił wyłącznie 1 RCT (PAOLA), w którym włączona populacja nie do końca odzwierciedlała populację włączoną do PL (tj. 13% pts przyjmujących wcześniej pegwisomant, brak informacji, czy pts. wcześniej mieli niepowodzenie leczenia chirurgicznego), a mimo to nie wskazano takiego ograniczenia w AWA i preparat uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji⁶ (od 1 maja 2018 r. znajduje się na WLR).</p>

⁶ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/090/REK/RP_58_2017_Signifor_JTM.pdf

<p>Rozdział 4.3 str.46-47</p>	<p>„Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań porównujących wnioskowaną technologię z aktualnie refundowanymi technologiami we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca przedstawił wyniki badania obserwacyjnego Zgliczyński 2007, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu z oktreotydem LAR. Należy jednak zwrócić uwagę, iż jest to badanie niskiej jakości, przeprowadzone na małej grupie pacjentów i w krótkim okresie obserwacji, co utrudnia wykazanie rzeczywistych różnic między porównywanymi terapiami.”</p> <p>Jak słusznie wskazali analitycy Agencji nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących PEG vs kontynuacja nieskutecznego leczenia SSA. Należy podkreślić, iż w związku z ograniczoną liczebnością pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (choroba rzadka) możliwości przeprowadzenia kilku dużych badań RCT mogą być ograniczone. Jednak biorąc pod uwagę rzadkość choroby, pegwisomant stanowi lek o udowodnionej, wysokiej skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (około 11 lat), przeprowadzonej na licznej populacji (blisko 1 900 pacjentów). Istotny jest fakt, iż prezentowane wyniki w badaniu obserwacyjnym Zgliczyński 2007 są pierwszą w Polsce analizą skuteczności leczenia pegwisomantem w przypadkach akromegalii odpornej na analogi somatostatyny. Jak słusznie analitycy Agencji wskazali, że badanie Zgliczyński 2007 jest próbą kliniczną niskiej jakości, jednak cechuje się wysoką wiarygodnością zewnętrzną: zostało przeprowadzone w Polsce, a mała liczebność próby wynika wyłącznie z faktu, iż akromegalia jest chorobą rzadką.</p> <p><u>W związku z powyższym, ilość przedstawionych dowodów (badań) jest adekwatna do rzadkości wskazania.</u></p>
<p>Rozdział 4.3 str.46-47, rozdział 5.3.3, str. 56</p>	<p>„Należy podkreślić, iż autorzy publikacji Moore 2009/Connock 2007 wskazują na brak długoterminowych dowodów potwierdzających skuteczność pegwisomantu w zmniejszaniu nasilenia objawów choroby i poprawie jakości życia.”</p> <p>Przy czym należy zaznaczyć, iż większość z włączonych do raportu wnioskodawcy prób klinicznych była opublikowana po 2007 roku, dlatego nie zostały odnalezione w powyższym przeglądzie systematycznym. Zidentyfikowane dowody naukowe po 2007 roku analizują skuteczność i bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji (około 11 lat) i są przeprowadzone na licznej populacji (Strasburger 2018).</p> <p>Należy w tym miejscu przytoczyć słowa prof. dr hab. Wojciecha Zgliczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii zawarte w opinii Agencji⁷: <u>„Pegwisomant jest do tej pory najskuteczniejszym lekiem, który prowadzi do normalizacji stężenia IGF-1, znacznie poprawia się jakość życia pacjentów, leczenie zapobiega niepełnosprawności oraz przedwczesnym zgonom pacjentów z akromegalią. Dodatkową korzyścią stosowania pegwisomantu jest korzystny wpływ tego leku na zaburzenia gospodarki węglowodanowej, które występują u większości pacjentów z akromegalią. Ryzyko stosowania pegwisomantu jest niewielkie (...) W badaniu obserwacyjnym obejmującym populację 1178 pacjentów istotny wzrost aktywności aminotransferaz, który był powodem odstawienia leku, obserwowany został wśród 2,5% pacjentów stosujących pegwisomant. Istnieje także niewielkie ryzyko stosowania pegwisomantu w monoterapii ze względu na brak efektu supresyjnego na wzrost guza. Szacowane ryzyko wzrostu guza wynosi 3-5%.”</u></p> <p>Ponadto, w opinii Rady Przejrzystości nr 196/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, lek Somavert (pegwisomant) we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy (ICD-10: E22.0) przytoczono dokument EMA, w którym w swoim raporcie oceniającym uznała, że „jest to jedyny tak skuteczny lek w tych ściśle określonych wskazaniach” (tj. leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-I lub nie tolerowali oni takiej terapii).</p>

⁷ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/125/RPT/125_OT.422.26.2018_Somavert_akromegalia_gigantyzm_terapia_ratunkowa.pdf

	Należy również podkreślić, iż preparat Somavert we wskazaniu: akromegalia i gigantyzm przysadkowy uzyskał zarówno pozytywną opinię Rady Przejrzystości ⁸ jak i Prezesa AOTMiT ⁹ .
Rozdział 13 str.75	<p>„Populacja w badaniach klinicznych nie w pełni odpowiada populacji docelowej z wniosku – nie wszyscy pacjenci włączani do badań byli wcześniej leczeni chirurgicznie, w 3 badaniach nie wskazano na jakie analogi somatostatyny pacjenci byli oporni” lub wykazywali nietolerancję, w 2 badaniach nie dostosowywano dawki pegwisomantu, w 5 badaniach nie zastosowano dawki nasycającej, a w jednym nie podano informacji na ten temat”.</p> <p>Odpowiedź na powyższą uwagę Agencji została przedstawiona w odpowiedzi na uwagę: Rozdział 3.1.2.3 str.13, rozdział 11 str. 71.</p>
Rozdział 4.1.1 str. 21 tab.14	<p>„Kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują, m.in. brak kontroli biochemicznej po przynajmniej 6-miesięcznym stosowaniu analogów i somatostatyny o przedłużonym działaniu, tj. oktreotydu lub lanreotydu w wysokich dawkach bądź ich nietolerancję. Wnioskodawca w kryteriach włączenia nie odniósł się ani do wysokich dawek wcześniej stosowanych SSA ani ich długości leczenia. Ponadto, kryteria kwalifikacji do programu obejmują dyskwalifikację do ponownego leczenia operacyjnego i/lub radioterapię lub brak zgody na proponowane leczenie, co nie zostało ujęte w kryteriach włączenia wnioskodawcy. Z uwagi na powyższe, kryteria włączenia wnioskodawcy są szersze niż wnioskowana populacja docelowa.”</p> <p>„Ponadto, we wnioskowanym programie lekowym wskazano, iż wcześniejsze leczenie SSA powinno się opierać na wysokich dawkach oktreotydu lub lanreotydu o przedłużony działaniu, co nie zostało ujęte w kryteriach kwalifikacji wnioskodawcy”.</p> <p>Odpowiedź na powyższą uwagę Agencji została przedstawiona w odpowiedzi na uwagę: Rozdział 3.1.2.3 str.13, rozdział 11 str. 71.</p> <p>Ponadto, należy podkreślić, iż brak odpowiedzi na leczenie SSA (Zgodnie z ChPL dla tych produktów) jest jednoznaczny z brakiem odpowiedzi na leczenie maksymalnymi dawkami SSA.</p>
Rozdział 4.1.1 str. 21 tab.14, rozdział 5.3.1, str. 54-55	<p>„Komparatory dobrane prawidłowo, jednak warto zaznaczyć, iż w opinii analityków Agencji utożsamianie kontynuacji leczenia analogami somatostatyny (SSA) z technologią o skuteczności placebo jest podejściem nieprawidłowym. Do ocenianego programu lekowego będą kwalifikowani pacjenci, którzy nie osiągnęli kontroli biochemicznej na SSA, natomiast mogą oni osiągnąć częściową odpowiedź na to leczenie (np. zmniejszenie IGF-1, GH, objętości guza), dlatego też jego kontynuacja może przynieść pacjentom jakąś korzyść.</p> <p>Zgodnie z badaniami klinicznymi włączonymi do analizy efektywności klinicznej oraz charakterystyką produktu leczniczego Somavert, odpowiedź na leczenie pegwisomantem wyraża się uzyskaniem normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 zgodnie z wartościami prawidłowymi dla płci i wieku. Z tego względu do oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wykorzystano uzyskanie normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy, co jest zgodne z ustalonym programem lekowym. Ten sam punkt końcowy został wykorzystany w grupie komparatora, aby możliwe było porównanie ocenianych interwencji. Nie jest, zatem brana pod uwagę odpowiedź częściowa.</p> <p>W analizie odnosimy się do wymiernych istotnych klinicznie korzyści możliwych do oceny zgodnych z kryteriami proponowanego programu lekowego, gdzie kryterium wyłączenia stanowi nieuzyskanie całkowitej normalizacji IGF-1. Nie ma możliwości oceny „jakis korzyści”, na którą powołują się analitycy.</p> <p>Jak wykazano w APD (str. 55-61) dalsza kontynuacja leczenia SSA w przypadku normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy nie powoduje poprawy omawianego parametru.</p>

⁸ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/125/ORP/U_28_279_180730_opinia_196_SOMAVERT_akromegalia_gigantyzm_RDTL.pdf

⁹ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/125/REK/RdtI_29_2018.pdf

	<p>Zatem, przyjęcie kontynuacji nieskutecznego leczenia SSA jako technologii o skuteczności placebo jest jak najbardziej prawidłowe w kontekście normalizacji stężenia IGF-1 i kryteriów zawartych w programie lekowym.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str 28-29</p>	<p>„W żadnym badaniu w kryteriach włączenia nie wskazano nieskuteczności wcześniejszego leczenia operacyjnego, jednakże we wszystkich badaniach wskazywano odsetki pacjentów, którzy przeszli leczenie chirurgiczne guza przysadki. Są to niezgodności z wnioskowanym programem lekowym.”</p> <p>Jeżeli w badaniach klinicznych wskazano, że pacjenci przeszli leczenie operacyjne i pomimo jego zastosowania konieczne jest im podawanie SSA (charakterystyki wyjściowe wskazują na nieprawidłowe wyniki np. IGF-1, czy GH), można jednoznacznie wnioskować, iż wcześniejsze leczenie operacyjne nie przyniosło oczekiwanego efektu, czyli jest nieskuteczne.</p> <p>Ponadto, wskazania rejestracyjne zawarte w ChPL dla refundowanych analogów somatostatyny (<i>Somatuline Autogel, Sandostatin, Sandostatin LAR</i>) określają, że podawanie powyższych interwencji jest możliwe wyłącznie „u pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne”. Zatem biorąc pod uwagę, powyższe analogi SSA podawane są po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chirurgicznego. Pacjenci włączeni do badań przeglądu systematycznego przygotowanego dla Wnioskodawcy to chorzy z akromegalią, którzy otrzymywali również w przeszłości analogi SSA, zatem są to pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej operacji chirurgicznej.</p> <p>Dodatkowo, w badaniu <i>Gadelha 2014</i> opisanym w analizie dla pasyreotydu również nie wskazano czy są to pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia chirurgicznego (podano w charakterystykach wyjściowych wyłącznie liczbę pacjentów, którzy przeszli operację chirurgiczną). Zatem populacja włączona do badania również powinna być niezgodna z wnioskowanym programem lekowym, a takiego ograniczenia w AWA dla pasyreotydu¹⁰ nie podniesiono i uzyskał on pozytywną rekomendację Agencji (od 1 maja 2018 r. znajduje się na WLR).</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str 28-29</p>	<p>„W badaniu ACROSTUDY wskazano, iż spośród 1288 pacjentów, 1131 przed rozpoczęciem terapii pegwisomantem stosowało farmakoterapię, jednak nie wskazano, czy pacjenci byli oporni na wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny lub nie tolerowali takiego leczenia.”</p> <p>W publikacji <i>Brue 2009</i> opisującej metodykę do rejestru ACROSTUDY zamieszczono informacje, iż głównym powodem przejścia na PEG było niepowodzenie leczenia SSA i/lub agonistami dopaminy (>50% pts) lub nietolerancja wcześniejszej terapii farmakologicznej (10%-15%).</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 30</p>	<p>„Badanie <i>Zgliczyński 2007</i> jest jedynym włączonym do AKL wnioskodawcy badaniem, w którym porównywano wnioskowaną technologię z analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR). Jest to badanie niskiej jakości, bez randomizacji i zaślepienia, przeprowadzone na małej grupie pacjentów, która utrudnia wykazanie rzeczywistych różnic między porównywanymi terapiami. Okres obserwacji był krótki, wynosił 12 tygodni i nie pozwala na dokonanie pełnej oceny skuteczności stosowania pegwisomantu w czasie zgodnym z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Czas leczenia we wnioskowanym PL trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, jednym z kryteriów wyłączenia jest „brak odpowiedzi na leczenie w sytuacji, gdy nie uzyskano normalizacji stężenia IGF-1 odpowiednio dla płci i wieku, po co najmniej 12 miesięcznym okresie podawania pegwisomantu w najwyższej tolerowanej dawce”.</p> <p>Odpowiedź na powyższą uwagę Agencji dot. badania <i>Zgliczyński 2007</i> została przedstawiona w odpowiedzi na uwagę: Rozdział 4.3 str.46-47.</p> <p>W przygotowanej analizie klinicznej dla wnioskodawcy uwzględniono wszystkie badania kliniczne, które spełniły szersze kryteria dotyczące okresu obserwacji, niż w proponowanym programie lekowym. Poza badaniami: <i>Zgliczyński 2007</i>,</p>

¹⁰ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_nrz/2017/090/AWA/OT.4351.28_2017_Signifor_AWA_2017.09.22.pdf

	<p><i>Trainer 2000</i> do analizy włączono też próby kliniczne oceniające skuteczność PEG w dłuższym okresie obserwacji: <i>Van der Lely 2001</i> (>12 msc.), <i>Buhk 2010</i>, <i>Sievers 2010</i>, <i>Strasburger 2018</i> (12 msc.), <i>Marazuela 2009</i> (18 msc), <i>Strasburger 2018</i>, <i>Buhk 2010</i>, <i>Marazuela 2011</i> (24 msc), <i>Strasburger 2018</i> (5, 6, 7 lat).</p> <p>Ponadto, okres przyjęty w badaniu <i>Zgliczyński 2007</i> i <i>Trainer 2000</i> był krótszy niż zakładany w programie lekowym zatem może uznać, iż uzyskane w nich wyniki mają charakter konserwatywny.</p>
Rozdział 4.1.4 str 31	<p>„Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu <i>Trainer 2000</i> w grupie kontrolnej (placebo) 10% pacjentów uzyskało normalizację IGF-1, natomiast w badaniu <i>PAOLA</i> (badanie dla PAS) w grupie kontrolnej, stosującej SSA żaden pacjent nie uzyskał normalizacji IGF-1. Taki wynik badania <i>Trainer 2000</i>, które było randomizowane i podwójnie zaślepienie, wpływa na obniżenie jego wiarygodności”.</p> <p>Podstawową różnicą obu badań (<i>Trainer 2000</i> i <i>PAOLA</i>) jest zastosowanie lub brak zastosowania maskowania. Oznacza to, że <u>jedynie</u> w badaniu <i>Trainer 2000</i> rodzaj interwencji był utrzymywany w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. <u>A zatem, podwójnie zaślepienie badania ma za zadanie dostarczanie obiektywnych wyników, ponieważ oczekiwania lekarza i uczestnika nie wpływają na efekt leczenia.</u> Natomiast w przypadku badania <i>PAOLA</i>, pacjenci z grupy SSA byli świadomi, że pomimo braku skuteczności wcześniejszego leczenia SSA, nadal je otrzymują i dlatego żaden pacjent nie uzyskał normalizacji IGF-1.</p> <p>Należy w tym miejscu zauważyć, iż w badaniach kontrolowanych placebo mamy bardzo często do czynienia z wystąpieniem tzw. ‘efektu placebo’. Pojęciu temu jest poświęconych bardzo wiele pozycji literaturowych. Autorzy publikacji <i>Finniss 2010</i>¹¹ zwracają uwagę, że efekt placebo jest prawdziwym fenomenem psychobiologicznym, który można przypisać całemu kontekstowi terapeutycznemu, a skutki placebo obserwuje się zarówno w warunkach laboratoryjnych, jak i klinicznych. Przytoczona w publikacji metaanaliza <i>Beecher’a</i> wskazuje, że około 35% pacjentów pozytywnie zareagowało na placebo.</p> <p>A zatem, w świetle standardów EBM uzyskany w badaniu <i>Trainer 2010</i> wynik w grupie placebo (10%) nie powinien budzić kontrowersji, a tym bardziej świadczyć o obniżeniu wiarygodności tego badania.</p> <p>Podsumowując, brak zaślepienia w badaniu <i>PAOLA</i> wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia błędu wykonania, co stanowi obniżenie jego wiarygodności, a nie badania <i>Trainer 2000</i>.</p>
Rozdział 4.1.4 str 31	<p>„W analizie wnioskodawcy, wskazano, iż dane dotyczące normalizacji IGF-1 w badaniu <i>ACROSTUDY</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata zaczerpnięto z publikacji <i>Freda 2015</i>, natomiast dane te pochodzą z nowszej publikacji <i>Strasburger 2018</i>. W Załączniku nr 2 wnioskodawcy zawierającym porównanie pegwisomantu z pasyreotydem, w tabeli nr 13 (str. 36-37) błędnie podano, iż w badaniu <i>Bronstein 2016</i> interwencję stanowił pegwisomant, a nie pasyreotydyd.”</p> <p>Zidentyfikowane błędy przez analityków Agencji nie wpływają na prawidłowe wnioskowanie z analizy.</p>
Rozdział 5.3, Tabela 45, str. 53	<p>„W badaniach uwzględnionych w metaanalizie dla skuteczności i bezpieczeństwa nie stosowano podawano dawki nasycającej PEG (<i>Marazuela 2009</i>, <i>Marazuela 2011</i>) lub nie podano informacji, co jest sprzeczne z ustalonym programem lekowym.”</p> <p>Uwzględnienie dawki nasycającej w analizie ekonomicznej jest zgodne z ustalonym programem lekowym. Należy również zauważyć, iż w przypadku badań, w których nie podawano dawki nasycającej, efekt zdrowotny może być niższy. A zatem przyjęte założenia są konserwatywne (podwyższają koszty w grupie interwencji, i nie zawyżają efektów zdrowotnych).</p>

¹¹ Damien G Finniss, Ted J Kaptchuk, Franklin Miller and Fabrizio Benedetti. Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*. 2010 Feb 20; 375(9715): 686–695.

<p>Rozdział 5.3.1, str. 54, 55, rozdział 5.4, str. 57</p>	<p>„Brak jest badań długoterminowych oceniających PEG, w związku, z czym dane i założenia dotyczące utrzymywania się efektów są niepewne.” „Biorąc pod uwagę brak długookresowych dowodów naukowych wskazujących m.in. na tak długo utrzymującą się odpowiedź, powyższe założenia budzą wątpliwości.”</p> <p>Wg najnowszych wytycznych z sierpnia 2016 r. w przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dot. prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie, gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne. Wszystkie odnalezione dowody naukowe oceniały skuteczność i bezpieczeństwo pegwisomantu podawanego w monoterapii u ponad 1 900 pacjentów z akromegalią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA) <u>w długim okresie obserwacji wynoszącym, aż do 11 lat terapii</u> (zakres maksymalny z badania ACROSTUDY). Na podstawie danych z badań bez randomizacji można stwierdzić, że odsetek osób z normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 w surowicy po 3 miesiącach leczenia wynosił 45,0%, wzrastając w dalszym okresie leczenia, osiągając po 6 miesiącach terapii PEG wartości od 54,4% do 58,8%. Po 12 miesiącach leczenia normalizację uzyskało od 61,4% do 67,7% pacjentów, a po 18 miesiącach terapii odsetek normalizacji wzrósł do 84%. Z kolei, po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osiągnięto u 72,6%-80% pacjentów. W publikacji <i>Strasburger 2018</i> do badania ACROSTUDY wskazano, iż po 6 i 7 latach stosowania PEG odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację był również wysoki i wynosił odpowiednio: 67,2% i 70,8%. Z przedstawionych danych wynika, że odpowiedź na leczenie u pacjentów otrzymujących pegwisomant może rozwijać się po pewnym czasie. Wyniki długoterminowej obserwacji w rejestrze ACROSTUDY (<i>Strasburger 2018</i>) potwierdzają utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie na poziomie 67,2%-70,8%.</p> <p><u>Podsumowując, istnieją badania długoterminowe oceniające PEG, które potwierdzają założenia dotyczące utrzymywania się efektów.</u></p>
<p>Rozdział 5.3.1, str. 55, Rozdział 6.3.1, str. 61</p>	<p>„... jedna fiołka 15 mg nie pokrywa zapotrzebowania na 15,6 mg/d., dlatego możliwe jest, że rzeczywiste koszty PEG będą wyższe niż to oszacowano w AE wnioskodawcy. Ponadto należy zaznaczyć, że powyższe dawkowanie dotyczyło pierwszego roku jego stosowania, natomiast w każdym kolejnym roku było wyższe (odpowiednio od 16,3 do 17,6 lub 18,4 do 20,3 mg/d).”</p> <p>W publikacji <i>Strasburger 2018</i> podano średnie dawkowanie z dużego rejestru (ACROSTUDY) chorych z akromegalią oraz podano średnie dawki pegwisomantu dla rocznego okresu obserwacji, w zależności, czy uzyskali oni kontrolę choroby (15,6 mg/d), czy też nie (16,7 mg/d). Dane te uzyskano dla największej grupy chorych (N = 596), są więc one najbardziej wiarygodne i w związku z tym zostały przyjęte w wariancie podstawowym analizy. Wykorzystując powyższe średnie dawkowanie oraz zapisy z ustalonego programu lekowego dotyczące dawkowania pegwisomantu (rozpoczynamy od dawki 10 mg/dobę, a następnie zwiększamy dawkę o 5 mg/dobę) założono, że chorzy z normalizacją IGF-1 będą zużywać na dobę fiołkę zawierającą 15 mg, natomiast chorzy bez normalizacji IGF-1 dwie fiołki zawierające 10 mg pegwisomantu. Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu <i>Strasburger 2018</i> kontynuowali leczenie pomimo braku uzyskania odpowiedzi w ciągu pierwszego roku, a zatem inaczej niż zakłada program lekowy dla pegwisomantu (jeżeli pacjent nie uzyska wyrównania stężenia IGF-1 w ciągu pierwszego roku, jego udział w programie zostanie przerwany). Nie jest, zatem zasadne odnoszenie się do dawkowania z badania <i>Strasburger 2018</i> w kolejnych latach, ponieważ zgodnie z ustalonym programem lekowym dla PEG pacjent musi uzyskać odpowiedź na leczenie w ciągu pierwszego roku i taka dawka powinna stanowić odniesienie do szacowania zużytych zasobów. Patrząc na zużycie PEG w przeliczeniu na mg (15,6 mg) oraz zapisy w ustalonym programie (rozpoczynamy od dawki 10 mg/dobę, a następnie zwiększamy dawkę o 5 mg/dobę) realnym wydaje się założenie, że tym pacjentom zostanie podana fiołka najbardziej zbliżona wielkością do 15,6 mg, czyli fiołka zawierająca 15 mg.</p> <p>Mając na uwadze wyniki badania RCT <i>Trainer 2000</i> po 12 tygodniach uzyskanie kontroli IGF-1 obserwowano u ok. 76,5% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg</p>

	i 15 mg, a zatem zgodnie z zapisami programu lekowego nie będzie zachodzić potrzeba zwiększania dawki u tych pacjentów. Tym, samym założenia dotyczące zużycia pełnych fiolek leku (15 i 20 mg) znajdują potwierdzenie w badaniu <i>Trainer 2000</i> i należy je uznać za prawidłowe.
Rozdział 5.3.1, str. 56, Rozdział 6.3.1 str.62	<p>„Wątpliwym jest przyjęcie założenia, że PEG pozwala osiągnąć wartości śmiertelności i użyteczności na poziomie populacji ogólnej. Założenie to nie zostało przez wnioskodawcę wystarczająco uzasadnione. Nie przedstawiono dowodów, że IGF-1 stanowi niezależny czynnik warunkujący poziom śmiertelności.”</p> <p>„W modelu finansowym, podobnie jak w ekonomicznym, wnioskodawca założył, że pacjenci uzyskujący normalizację IGF-1 mają śmiertelność na poziomie populacji ogólnej. Jednak takiego podejścia nie uzasadnił w wystarczającym stopniu (nie przedstawiono wiarygodnych dowodów, że IGF-1 jest silnym i niezależnym wskaźnikiem śmiertelności)”.</p> <p>Przegląd systematyczny <i>Holdoway 2008</i>, który stanowił podstawę do kalkulacji stanowi wiarygodne źródło danych o wpływie kontroli parametru IGF-1 na wskaźnik śmiertelności. W przeglądzie tym, podano również wyniki metaanalizy, do której włączono badania, w których IGF-1 oceniono w ramach remisji, jako jedyny punkt końcowy (z wyłączeniem badań, w których IGF-1 stanowiła składową złożonego punktu końcowego). Uzyskany wynik metaanalizy był zbieżny z wynikami głównej analizy przeprowadzonej przez autorów przeglądu systematycznego: pacjenci z kontrolą IGF-1: SMR 1,1 (95% CI: 0,8; 1,5), pacjenci z brakiem kontroli IGF-1: SMR 2,3 (95% CI: 1,4; 3,8). <u>Ta dodatkowa agregacja potwierdza, iż osiągnięcie wyłącznie kontroli IGF-1 ma wpływ na zmniejszenie śmiertelności do poziomu obserwowanego w populacji ogólnej.</u></p>
Rozdział 6.3, Tabela 50, str. 60	<p>„Do oszacowania populacji docelowej oraz, w której będzie refundowana wnioskowana technologia wykorzystano różne źródła danych historycznych (od NFZ, z publikacji i opinii ekspertów), co wpływa na niepewność oszacowań. Ekstrapolowano ją na kolejne lata przy zastosowaniu trendu logarytmicznego, bez uzasadnienia jego wyboru (nie podano oszacowań dla alternatywnych trendów, nie testowano ich także np. w analizie wrażliwości).”</p> <p>Dane NFZ są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących częstości stosowania SSA w wysokich dawkach w leczeniu akromegalii. Co najważniejsze, dane NFZ przedstawiają realne liczby pacjentów faktycznie leczonych, co pozwala w wiarygodny sposób oszacować rzeczywiste nakłady płatnika publicznego ponoszone na realizację proponowanego programu lekowego. Z tego względu do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane NFZ. Następnie na podstawie powyższych danych przeprowadzono prognozę liczby pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach na lata 2018-2021 w oparciu o odpowiednią linię trendu. Odrzucono mało realne prognozy zakładające znaczący wzrost lub spadek liczebności osób stosujących SSA w wysokich dawkach. Jako krzywą progностyczną wybrano logarytmiczną linię trendu, która zapewnia zachowanie stabilności liczby osób w sytuacji cechującej niepewności odnośnie długofalowych szacowań. Warto podkreślić, że wariant wykorzystujący dane NFZ był spójny z oszacowaniami opartymi na danych epidemiologicznych. Ponadto przeprowadzona została konfrontacja otrzymanych oszacowań liczebności populacji docelowej z opinią ekspertów medycznych wg, których liczba około 200 pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego jest realną wartością. W 2017 r. w Agencji oceniano pasyretyd (produkt leczniczy Signifor) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyretydem (ICD-10 E22.0)”. W AWA¹² dla tego leku oszacowano zbliżone liczby pacjentów z populacji docelowej w 2019 i 2020 r. (odpowiednio 216 i 231 osób), pomimo że obliczono je na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów.</p> <p><u>Zbieżność powyższych kalkulacji sprawia, że nie jest zasadne w tym kontekście używanie sformułowania „niepewność oszacowania”.</u></p>

¹² http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/090/AWA/OT.4351.28_2017_Signifor_AWA_2017.09.22.pdf

Rozdział 6.3.1, str. 61	<p>„Warto jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca założył, iż liczebność populacji docelowej wyniesie: 216, 220 i 224 osoby odpowiednio w 2019, 2020 i 2021 r. Natomiast w modelu finansowym 100% wysyceniu populacji docelowej odpowiada osiągnięcie 216 osób, do którego w przypadku wariantu podstawowego dochodzi w II roku finansowania. Tym samym model nie osiąga zakładanych w opisie AWB liczebności populacji docelowej.”</p> <p>W celu określenia populacji, w której będzie stosowana oceniana technologia w przypadku objęcia jej refundacją wzięto pod uwagę stopień wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. Chorzy z akromegalią spełniający kryteria włączenia do programu lekowego przechodzą wcześniej kilka etapów leczenia i już obecnie funkcjonują w systemie opieki zdrowotnej, dlatego też bardzo szybko mogliby zostać do tego programu zakwalifikowani. Biorąc jednak pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że w pierwszym kwartale rozpoczęcia finansowania PL liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PL będzie niewielka. W analizie uwzględniono populację o charakterze otwartym (zgodnie z wytycznymi AOTMiT). Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do populacji albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. Przy tych założeniach oszacowano liczby pacjentów z akromegalią rozpoczynających leczenie oraz kontynuujących w kolejnych kwartalnych okresach funkcjonowania tego programu, z uwzględnieniem ich wypadania w pierwszym roku z powodu braku odpowiedzi na leczenie lub z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz przede wszystkim śmiertelności w tej populacji.</p>
Rozdział 12, str. 74	<p><u>Kalkulację ceny zbytu, o której mowa w rozdziale 12 analizy weryfikacyjnej dla leku Somavert zostały przedstawione w uzupełnieniu do minimalnych wymagań (dokument: Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Somavert (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4331.16.2018.JM.ALW.KMu.2.) na stronach 28-30.</u></p>

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹³

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

¹³ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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

Dokument został podpisany Podpisem Kwalifikowanym 2018-08-30 14:53:59 przez Małgorzata Konopka-Pliszka.