



UZUPEŁNIENIE

**PRODUKT LECZNICZY EGZYSTA® (PREGABALINA,
KAPSUŁKI TWARDE) W LECZENIU BÓLU
NEUROPATYCZNEGO POCHODZENIA OBWODOWEGO
I OŚRODKOWEGO U OSÓB DOROSŁYCH. ANALIZA
KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**

Kraków, listopad 2019

W odpowiedzi na pismo numer OT.4330.16.2019.KO.2 dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- **Egzysta, pregabalinum, 75 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001099;**
- **Egzysta, pregabalinum, 75 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001112;**
- **Egzysta, pregabalinum, 150 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001129;**
- **Egzysta, pregabalinum, 150 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001143;**
- **Egzysta, pregabalinum, 300 mg, kapsułki twarde, 14 kaps., kod EAN: 05906414001150;**
- **Egzysta, pregabalinum, 300 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN: 05906414001174**

we wskazaniu: **leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).**

I. Analiza kliniczna (AKL)

Uwaga AOTMiT

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

Odpowiedź

Szczegółowy opis wszystkich potencjalnych technologii opcjonalnych, wraz z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, również w odniesieniu do karbamazepiny i tramadolu, jak i opis sposobu refundacji technologii wybranych ostatecznie jako komparatory do porównania z interwencją wnioskowaną (wraz z opisem kolejnych etapów wyboru odpowiednich komparatorów) znajduje się w Analizie problemu decyzyjnego, rozdz. 4.1.

W Analizie klinicznej, rozdz. 3 znajduje się opis wybranych komparatorów tj. amitryptyliny, wenlafaksyny, oraz opcjonalnie – gabapentyny, dotyczący wskazań zarejestrowanych, jak i wskazań, w których ww. leki podlegają refundacji w Polsce.

Szczegółowe dane dotyczące technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania przedstawione zostały dodatkowo również w ramach Analizy klinicznej (rozdz. 3. Tabela numer 1; strona 30-32), zgodnie z otrzymaną uwagą minimalną.

Uwaga AOTMiT

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia).

Odpowiedź

Przeprowadzono szerokie przeszukiwanie medycznych baz danych w odniesieniu do „ból neuropatycznego”, co warunkowało czułość przeszukiwania. Predefiniowane kryteria włączenia do Analizy klinicznej spełniały badania dotyczące leczenia bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, z wykluczeniem tylko bólu neuropatycznego wynikającego z choroby nowotworowej. Badania odnoszące się do określonych rodzajów bólu neuropatycznego (które zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego w ramach zagadnień kontekstu klinicznego) były odnajdywane i włączane do Analizy (lub wykluczane, jak w przypadku neuropatycznego bólu nowotworowego) na etapie selekcji w oparciu o abstrakty i publikacje pełnotekstowe.

Sposób przedstawienia wyników badań, w podziale na określone rodzaje bólu neuropatycznego był podyktowany identyfikacją badań spełniających kryteria włączenia do Analizy w odniesieniu do leczenia bólu neuropatycznego, niezależnie od jego rodzaju / typu (za wyjątkiem neuropatycznego bólu nowotworowego) i odzwierciedla dostępność dowodów naukowych z zakresu stosowania interwencji wnioskowanej i komparatorów w danej podjednostce bólu neuropatycznego.

Dodatkowo, na początku rozdziału 5. (Tabela numer 3) opisano szczegółowo zakres wskazań / rodzajów bólu neuropatycznego dla jakich odnaleziono badania porównujące interwencję wnioskowaną z określonym komparatorem. Opisano również dla jakich rodzajów bólu nowotworowego nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* i czy podjęto lub nie podjęto próby przeprowadzenia porównania pośredniego.

Kwestia nieodnalezienia badań dotyczących leczenia za pomocą interwencji wnioskowanej względem komparatorów w pewnych rodzajach bólu neuropatycznego (m.in. w przebiegu zakażenia wirusem HIV) została omówiona w Dyskusji (rozdz. 9), a także – jeszcze bardziej szczegółowo - w Ograniczeniach (rozdz. 10) Analizy klinicznej.

Na zasadność nieograniczenia wyszukiwania badań w odniesieniu do określonego rodzaju bólu neuropatycznego może wskazywać fakt, że na etapie selekcji rekordów zidentyfikowano raport przypadków dotyczący leczenia bólu neuropatycznego po amputacji tj. bólu fantomowego (Giuggioli 2012 [45] oraz jednoramienne badanie pilotażowe dotyczące leczenia ośrodkowego bólu neuropatycznego w przebiegu stwardnienia rozsianego (Solaro 2009 [44]).

Uwaga AOTMiT

3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji badań pierwotnych w zakresie metodyki badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. d Rozporządzenia).

Odpowiedź

Kryteria włączenia badań do Analizy klinicznej przedstawione w rozdz. 4.2. odnoszą się do badań klinicznych (randomizowanych i nierandomizowanych) oraz badań o niższej wiarygodności opartych na praktyce klinicznej.

Ponieważ zgodnie z Wytycznymi, najpierw poszukiwano opracowań (badań) wtórnych (rozdz. 2.2), i następnie badań pierwotnych, a kryteria włączenia opisane w rozdz. 2.4. nie wyszczególniają innego rodzaju badań, tj. wtórnych czy abstraktów konferencyjnych, zostały one przeformułowane tak aby nie budziły wątpliwości; zmiany wprowadzono zgodnie z zaleceniem analityków AOTMiT.

Uwaga AOTMiT

4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina) obejmuje leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych. Ograniczenie populacji docelowej do chorych z bólem neuropatycznym niezwiązanym z chorobą nowotworową wynikało z obecności oddzielnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii stosowanej we wskazaniu, w którym inne produkty zawierające pregabalinę (Lyrica, Pregabalin Sandoz) są obecnie refundowane (ból neuropatyczny związany z chorobą nowotworową).

Z związku z tym nie dublowano zakresów wskazań, których dotyczą załączniki do wniosków refundacyjnych dla produktu leczniczego Egzysta i na tej podstawie w ramach analiz HTA pominięto pacjentów z bólem neuropatycznym związanym z chorobą nowotworową (wskazanie to stanowi przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego).

Na uwagę zasługuje fakt, że ocena skuteczności klinicznej produktów zawierających pregabalinę w grupie chorych z bólem neuropatycznym związanym z chorobą nowotworową dokonana została w momencie oceny wniosków o refundację aktualnie refundowanych preparatów pregabaliny i nie jest konieczna przy ocenie kolejnego odpowiednika w tym wskazaniu zgodnie z Ustawą o refundacji (art. 24 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.)).

Co więcej, w przypadku pozytywnego rozpatrzenia obydwu wniosków refundacyjnych dla produktu leczniczego Egzysta® (pregabalina), zakres wskazania objętego refundacją będzie prawdopodobnie miał brzmienie wnioskowanego wskazania – zakres wskazania objętego refundacją prawdopodobnie nie będzie rozdzielony na ból nowotworowy i nienowotworowy.

Uwaga AOTMiT

5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź

W Analizie klinicznej przedstawiono wszystkie dostępne dowody naukowe z zakresu oceny efektywności pregabaliny we wnioskowanym wskazaniu.

Mimo, że badanie Ashred 2018 dostępne było tylko w postaci abstraktu, w którym nie podano dawkowania pregabaliny ani amitryptyliny, zdecydowano o jego włączeniu do Analizy klinicznej ponieważ nie można wykluczyć, że stosowane dawki były zgodne z zalecanymi i jednocześnie odpowiadały dostępnym dawkom interwencji wnioskowanej; jednocześnie podkreślono to ograniczenie w ramach Analizy klinicznej. W przypadku badania Daniel 2018, ze względu na odnalezienie relatywnie niewielu wiarygodnych badań typu *head-to-head* oraz dawkowanie pregabaliny SR wynoszące 75-300 mg/dobę, a więc częściowo zawierające się w zalecanym dawkowaniu produktu leczniczego Egzysta® na dobę, zdecydowano o uwzględnieniu wyników badania Daniel 2018 w Analizie. Uznano, że stosowanie pregabaliny o zmodyfikowanym uwalnianiu nie stanowi wystarczającej przyczyny do jego wykluczenia i również zwrócono uwagę na powyższe ograniczenie w ramach samej Analizy klinicznej. Kwestie różnego dawkowania pregabaliny lub innej postaci zostały omówione w Dyskusji i podkreślone w Ograniczeniach analizy klinicznej.

W przypadku dawkowania pregabaliny dochodzi kwestia titracji w czasie rozpoczynania leczenia oraz dawki podtrzymującej, co wpływało na zróżnicowanie dawkowania w uwzględnionych badaniach klinicznych, które stanowiły jednocześnie jedyne dostępne dowody naukowe dla analizowanego problemu. Dodatkowo, w Dyskusji Analizy klinicznej opisano kwestię podnoszoną przez autorów badań przeprowadzonych w indyjskich, pakistańskich i tureckich ośrodkach klinicznych, dotyczącą obserwowanego działania analgetycznego pregabaliny w niższych dawkach niż pierwotnie zakładane i rekomendowane. Jednocześnie, zmodyfikowane zostały kryteria włączenia badań (rozdz. 2.4.) w odniesieniu do dawki interwencji wnioskowanej.

Uwaga AOTMiT

6. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Odpowiedź

W tabelach znajdujących się na początku rozdziału 5.1. Analizy klinicznej, skrótowo zestawiono najważniejsze charakterystyki poszczególnych badań klinicznych tj. rodzaj i dawkowanie interwencji w grupach oraz ich liczebność, okres leczenia i obserwacji, a także najważniejsze punkty końcowe w celu zachowania przejrzystości i użyteczności takiego zestawienia. Szczegółowe dane z zakresu metodyki badań, schematu leczenia, jak i zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych, a także kompletne kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów znajdują się w obszernej tabeli w rozdz. 14.4. Analizy klinicznej.

Uwaga AOTMiT

7. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących z Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących bezpieczeństwa leków zawierających pregabalinę zamieszczonych w bazie ADRR EMA.

Odpowiedź

Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, europejskiej Agencji Leków oraz amerykańskiej agencji Food and Drug Administration zostały opisane w rozdz. pt. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pregabaliny (rozdz. 8. oraz 14.8). Ponadto, w ramach Analizy przedstawiono publikacje/ raporty z bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, raporty z bazy VigiBase[®] prowadzonej przez WHO oraz dane z bazy *French Pharmacovigilance Database*.

Rozporządzenie w sprawie Minimalnych wymogów nie definiuje konkretnych źródeł informacji na temat bezpieczeństwa, niemniej w ramach Analizy klinicznej uzupełniono dane z bazy ADRR EMA (rozdz. 14.8.), zgodnie z uwagą analityków AOTMiT.

II. Analiza ekonomiczna

Uwaga AOTMiT

1. Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia efektów zdrowotnych porównywanych technologii. Należy uzupełnić analizę kosztów-konsekwencji o tabelaryczne zestawienie konsekwencji zdrowotnych.

Odpowiedź

Ze względu na wybraną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie ekonomicznej nie oceniano konsekwencji zdrowotnych stosowania poszczególnych technologii lekowych. Uzasadnienie wyboru techniki analitycznej zamieszczono w rozdziale 2.4. raportu z analizy ekonomicznej.

Dostępne informacje na temat wyników zdrowotnych stosowania poszczególnych technologii lekowych pochodzących z badań klinicznych zamieszczono w Analizie klinicznej.

Uwaga AOTMiT

2. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości testowano wiele parametrów mających potencjalny wpływ na wyniki analizy. Jednocześnie w wersji Word analizy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości wraz z ich uzasadnieniem. Opis większości scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczony w tabeli 5 AE nie umożliwia identyfikacji wartości przyjętych w poszczególnych wariantach analizy.

Odpowiedź

W opisie scenariuszy analizy wrażliwości z tabeli 5. przedstawiono wyłącznie skrócony opis, z zaznaczeniem testowanych parametru(ów) i charakteru testowanego parametru (dolna/górna granica) lub źródła wartości danych parametrów.

Obok w/w informacji do tabeli 5. dodano wartości poszczególnych parametrów, które były testowane w analizie wrażliwości.

Na uwagę zasługuje, że wszystkie wartości liczbowe testowanych parametrów były przedstawione w rozdziałach poprzedzających tabelę 5. (przy opisywaniu poszczególnych parametrów) oraz w modelu stanowiącym elektroniczny załącznik do raportu z analizy.

III. Analiza Wpływu na Budżet

Uwaga AOTMiT

1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przedłożonej wersji Word analizy wpływu na budżet nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości. Opis scenariuszy analizy wrażliwości w tabeli 14 nie umożliwia identyfikacji przyjętych wartości w poszczególnych wariantach analizy.

Odpowiedź

W opisie scenariuszy analizy wrażliwości z tabeli 14. przedstawiono wyłącznie skrócony opis, z zaznaczeniem testowanych parametru(ów) i charakteru testowanego parametru (dolna/górna granica) lub źródła wartości danych parametrów.

Obok w/w informacji do tabeli 14. dodano wartości poszczególnych parametrów, które były testowane w analizie wrażliwości.

Na uwagę zasługuję, że wszystkie wartości liczbowe testowanych parametrów były przedstawione w rozdziałach poprzedzających tabelę 14. Analizy wpływu na budżet (dla parametrów tylko analizy wpływu na budżet), w ramach analizy ekonomicznej (przy opisywaniu poszczególnych parametrów wspólnych dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet) oraz w modelu stanowiącym elektroniczny załącznik do raportu z analizy.

IV. Źródła danych

Uwaga AOTMiT

1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: do dokumentacji przekazanej przez Wnioskodawcę nie dołączono wykorzystanych opinii eksperckich. Brak jest również informacji dotyczącej konfliktu interesów ankietowanych ekspertów klinicznych. Zwracam się z prośbą o uzupełnienie dokumentacji w powyższym zakresie.

Odpowiedź

Do bibliografii analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet dołączono ankietę wypełnioną przez eksperta na wczesnym etapie przygotowania HTA – pozycja [71]. Dane z ankiety wykorzystywane były przede wszystkim do wstępnego ustalenia zakresu analiz HTA.

Dane od ekspertów wykorzystane w analizie wpływu na budżet zostały przedstawione w tabeli 3. raportu z analizy. Dane te uzyskano drogą telefoniczną lub e-mailową bez konstruowania osobnej ankiety.

Ze względu na charakter pytań do ekspertów (pytania dotyczące istniejącej praktyki klinicznej, charakterystyk chorych) uznano, że analiza konfliktu interesów ekspertów klinicznych nie ma istotnego wpływu na wyniki badania ankietowego.

V. Dodatkowe komentarze

Komentarz AOTMiT

Dodatkowo uprzejmie proszę o aktualizację cen leków zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

Odpowiedź

Na prośbę Agencji analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet zostały zaktualizowane. Uwzględniono ceny i limity leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. (zmianie uległa referencja [37] raportów z analiz).