



Somatropina (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie

Odpowiedzi na uwagi AOTMiT

Warszawa, 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Biopharmaceuticals Group
Pfizer Polska sp. z o.o.
Żwirki i Wigury 16B
02-090 Warszawa
Polska

Informacje dodatkowe

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Pfizer Polska.

Spis treści

1	Komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 19.11.2019 r. nr OT.4331.61.2019.NSz.4	3
2	Analiza progowa	7
	Spis tabel.....	9
	Bibliografia.....	10

1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 19.11.2019 r. nr OT.4331.61.2019.NSz.4

Tab. 1. Komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 19.11.2019 r. nr OT.4331.61.2019.NSz.4.

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>I. Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W opinii Agencji sposób przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych z uwagi na przyjętą datę odciążenia jest niewłaściwy. Koniecznym jest ponowne przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych w poprawny sposób i włączenie do analizy klinicznej wszystkich badań pierwotnych co najmniej z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających kryteria PICO.</p>	<p>Przeegląd systematyczny badań pierwotnych został przeprowadzony zgodnie z „Kryteriami selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego” przedstawionymi w Tab. 2.</p> <p>Tabela PICO (Tab. 1) prezentuje ogólną koncepcję i cel Analizy Klinicznej.</p> <p>Sytuacja, z którą spotkaliśmy się w Analizie klinicznej, jest bardzo nietypowa dla ocen HTA przeprowadzanych w Polsce:</p> <ol style="list-style-type: none"> Oceniana technologia - rekombinowany hormon wzrostu - została zarejestrowana ponad 30 lat temu (1985, USA). Liczba randomizowanych badań klinicznych dot. rekombinowanego hormonu wzrostu (bez rozróżnienia na poszczególne preparaty, w tym leki biopodobne) sięga w naszej wstępnej ocenie prawie 100. Dla samego preparatu Genotropin - od ok. 40 do 60. Prowadzone na przestrzeni 30 lat badania pierwotne charakteryzują się dużą heterogenicznością - w tym dużą heterogenicznością w zakresie wyboru sposobu oceny tego samego punktu końcowego. Eksperti kliniczni opublikowali kilkanaście badań wtórnych obejmujących opublikowane wcześniej badania pierwotne. Wspomniane przeglądy systematyczne i metaanalizy były nakierowane na ocenę wszystkich ważnych efektów substytucji hormonem wzrostu, w tym wpływu na: <ol style="list-style-type: none"> jakość życia BMD i BMC ryzyko chorób sercowo-naczyniowych długoterminowe bezpieczeństwo (w tym ryzyko wystąpienia nowotworu) skuteczność leczenia wśród starszych pacjentów wydolność aerobową i siłę mięśni metabolizm glukozy. Jednocześnie zastana sytuacja jest z punktu widzenia Klinikistów bardzo komfortowa, gdyż istnieją duże, wieloletnie obserwacje dot. leczenia hormonem wzrostu w

	<p>analizowanych wskazaniu - dowody na efektywność praktyczną pod postacią danych z rejestrów (co najmniej 9 rejestrów klinicznych (> 227 000 pacjentów). Rejestr dla dorosłych z substytucją Genotropin - objął > 16 000 pacjentów, prowadzony był przez blisko 20 lat - 1994-2012).</p> <p>W zaistniałej sytuacji, mając na względzie cel Analizy Klinicznej oraz dużą ilość dostępnych danych wtórnych i efektywności praktycznej charakteryzujących się wysoką jakością, podjęliśmy decyzję o oparciu analizy na badaniach wtórnych (brak ograniczeń kryteriów włączenia) oraz badaniach efektywności praktycznej (z rejestru KIMS).</p> <p>Przegląd badań pierwotnych miał w swoim zamiarze uzupełnić ewentualną lukę wynikającą z momentu publikacji badań pierwotnych, a momentu przeprowadzania Analizy Klinicznej.</p> <p>Finalnie do Analizy klinicznej zakwalifikowaliśmy 13 przeglądów systematycznych (średnio 23 badania pierwotne zakwalifikowane do przeglądu, zakres od 6 do 92 badań; średnio >6400 pacjentów opisywanych w jednym badaniu wtórnym, zakres od 231 do > 46 000 pacjentów). Dla 6 zakwalifikowanych przeglądów data odcięcia wyszukiwania były przed 2012 rokiem. Dla pozostałych 7 - 2014 rok lub później. Czyli ponad połowę zakwalifikowanych przeglądów (7/13) można uznać za aktualne (opublikowane w ostatnich 5 latach) i można założyć, że obejmują większość istotnych badań pierwotnych dla hormonu wzrostu.</p> <p>Aby zidentyfikować badania pierwotne nie ujęte w zakwalifikowanych badaniach wtórnych, przeprowadziliśmy przegląd systematyczny badań pierwotnych z datą odcięcia obejmującą ostatnich 9 lat (czyli od 2011 roku). Przegląd wykazał, że w tym okresie opublikowano 2 małe badania RCT (n=55, n=63) oraz jeden raport z fazy przedłużonej badania randomizowanego opublikowanego przed 2011 roku. To dodatkowo utwierdziło nas w przekonaniu, że wszystko co istotne zostało opublikowane przed 2011 rokiem i jest ujęte w zakwalifikowanych badaniach wtórnych.</p> <p>Uważamy, że przedstawione podejście analityczne jest zgodne z duchem HTA (ocena oparta na przeglądach systematycznych i metaanalizach; aprecjacja badań efektywności praktycznej, w tym rejestrów). Ewentualne przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań pierwotnych bez limitu czasowego byłoby powtarzaniem tytanicznej pracy wykonanej przez autorów kilkunastu włączonych przeglądów systematycznych i nie wniosłoby żadnych dodatkowych danych istotnych w procesie decyzyjnym.</p>
<p>II. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p>	<p>Model wykorzystany w analizie ekonomicznej oparto na modelu opisanym we wcześniejszej takiej analizie [Bolin 2013], odnalezionej w ramach przeglądu literatury (por. rozdz. 7 AE Genotropin® [AE Genotropin 2019]). Z oryginalnego modelu zaczerpnięto strukturę i prawdopodobieństwa zdarzeń. W analizie ekonomicznej Bolin 2013 prawdopodobieństwo zgonu nie zostało zróżnicowane między</p>

<p>Wyjaśnienie: w ramach analizy ekonomicznej nie uzasadniono przyjęcia jednakowej wartości ryzyka zgonu dla pacjentów w populacji ogólnej oraz w grupie z chorobą niedokrwienną serca i po udarze.</p>	<p>pacjentami w populacji ogólnej, w grupie z chorobą niedokrwienną serca a pacjentami po udarze. W opisie metodyki przytoczonego modelu nie odnaleziono żadnej informacji wskazującej na przyjęcie różnego prawdopodobieństwa zgonu dla wspomnianych grup pacjentów.</p> <p>Wprowadzenie do modelu stanu „choroba wieńcowa” oraz stanu „udar” miało na celu uwzględnienie kosztów związanych z leczeniem tych stanów chorobowych u pacjentów z GHD.</p> <p>W niniejszej analizie, analogicznie do analizy Bolin 2013 oraz analizy ekonomicznej dla leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018], przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu uzależnione jest jedynie od faktu leczenia lub braku leczenia pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (GHD). Prawdopodobieństwo wystąpienia ryzyka zachorowania na chorobę niedokrwienną serca oraz udar jest wyższe w przypadku pacjentów nieleczonych ludzkim, rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH, somatropina) [Bolin 2013, AE Omnitrope 2018] (por. rozdz. 2.3.2.1 AE Genotropin® [AE Genotropin 2019]) niż w przypadku pacjentów leczonych rhGH.</p> <p>W związku z tym przyjęcie jednakowej wartości ryzyka zgonu dla pacjentów w populacji ogólnej oraz w grupie z chorobą niedokrwienną serca i po udarze jest konserwatywne. Zróżnicowanie prawdopodobieństwa zgonów w wymienionych powyżej grupach pacjentów przyczyniłoby się do pośredniej, dodatkowej redukcji ryzyka zgonu wśród pacjentów leczonych rhGH.</p> <p>Uwzględniając powyższe należy uznać, że zasadnym było przyjęcie w modelu ekonomicznym jednakowej wartości ryzyka zgonu dla pacjentów w populacji ogólnej oraz w grupie z chorobą niedokrwienną serca i po udarze.</p>
<p>III. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W związku z pozytywnymi rekomendacjami Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT dla leku Omnitrope w analogicznym do obecnie ocenianego wskazaniu, bardzo prawdopodobne jest, iż w przypadku rozpoczęcia refundacji somatropiny w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD - 10 E23.0)” finansowaniem ze środków publicznych zostaną objęte zarówno lek Omnitrope jak i Genotropin. Zasadne wydaje się w związku z tym przeprowadzenie porównania</p>	<p>Na dzień złożenia wniosku produkt leczniczy Omnitrope nie był finansowany ze środków publicznych. Dodatkowo pozytywna rekomendacja Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT nie gwarantują refundacji tego leku w przyszłości (zdarzały się przypadki niefinansowania leków także mających pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT). Ponadto raport HTA powinien dotyczyć wpływu objęcia finansowaniem technologii, dla której jest składany wniosek (nie zaś pakietu zmian uwzględniających różne technologie). Uwzględnienie Omnitrope wiązałoby się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń dotyczących tego leku i jego wejścia na rynek, co mogłoby znacząco zmniejszyć wiarygodność przedłożonej analizy. Nie wiadomo również od kiedy miałyby obowiązywać ewentualna refundacja leku Omnitrope. Dodatkowo zauważyć należy, że zakup hormonu wzrostu jest prowadzony w procedurze przetargu centralnego. Ceny produktów leczniczych kształtujące się w tych przetargach znacząco odbiegają od cen zbytu netto leków z Obwieszczenia Ministra Zdrowia, a ponadto mogą być ograniczone przez schemat podziału ryzyka. Przeprowadzenie porównania cen wnioskowanego leku oraz leku Omnitrope wiązałoby się więc z koniecznością przyjęcia założeń dotyczących ceny Omnitrope co</p>

<p>cen wnioskowanego produktu leczniczego oraz leku Omnitrope w ramach analizy wrażliwości.</p>	<p>przyczyniłoby się do bardzo niskiej wiarygodności takiego porównania. Wydaje się zatem, że uwzględnienie leku Omnitrope w przedłożonej analizie byłoby niezasadne, a za bardziej odpowiednie uznano porównanie scenariusza obecnego (odpowiadającego obecnej sytuacji) z nowym (zdefiniowanym w kontekście decyzji dotyczącej jedynie przedmiotowej technologii).</p>
<p>IV. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet nie testowano wariantu zakładającego rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Omnitrope w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wariant ten jest bardzo prawdopodobny ze względu na wcześniejszą pozytywną rekomendację AOTMiT dla tego leku.</p>	
<p>V. Analizy nie zawierają wskazania 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: Nie wskazano autora opinii eksperckich oraz nie przedstawiono odpowiedzi eksperta na pytania, które wykorzystano do szacowania liczebności populacji docelowej.</p>	
<p>Ponadto w związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającą z ukazania się obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017 (M.P.2019.1040 z dnia 31.10.2019), proszę o dokonanie oszacowań w analizie ekonomicznej zgodnie z nowym progmem (147 024 zł/QALY).</p>	<p>Oszacowania analizy ekonomicznej (analiza progowa w wariantcie podstawowym analizy oraz w scenariuszowej analizie wrażliwości) zgodnie z nowym progmem opłacalności (147 024 PLN/QALY) przedstawiono w rozdziale 2 niniejszego aneksu.</p>

2 Analiza progowa

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY) [Komunikat Prezesa AOTMiT 2019].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej dla ocenianych opakowań leku Genotropin® przyjmując aktualny próg opłacalności 147 024 PLN/QALY.

Tab. 2. Wyniki analizy progowej w wariantach podstawowym analizy oraz w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Progowa CZN, PLN	
	Genotropin 12	Genotropin 5,3
Analiza podstawowa		
A		
B		
C		
D		
E		
F		
G1		
G2		
H		
I		
J1		
J2		
K		

CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty.

Wyniki zaktualizowanej analizy progowej nie wpływają na zmianę wnioskowania z przeprowadzonej analizy ekonomicznej. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

Spis tabel

Tab. 1. Komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 19.11.2019 r. nr OT.4331.61.2019.NSz.4.....	3
Tab. 2. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym analizy oraz w scenariuszowej analizie wrażliwości.	7

