



**Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany
w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą
Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn.
w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy
działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują
wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt
przełączania-zjawisko „on-off”)**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, styczeń 2016

W odpowiedzi na korespondencję Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2015 roku (sygnatura PLR.4600.2857(3).2015.MR) przesyłamy uzupełnienie odnoszące się do poszczególnych uwag zgłoszonych do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Hitoff (pramipexolum, tabletki)

UWAGA NR 1

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). We wskazaniu refundacyjnym opisanym we wniosku uwzględniono pacjentów dorosłych, natomiast w analizie klinicznej w opisie populacji uwzględniono wszystkich pacjentów chorych na chorobę Parkinsona niezależnie od wieku (s. 21 analizy klinicznej wnioskodawcy).

Wyjaśnienie:

W analizie klinicznej, na stronie 21. (rozdz. 2.4.) przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy (na podstawie schematu PICOS) w zakresie populacji (P) pacjentów definiowanej jako: „chorzy z idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których zastosowano pramipeksol w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)”.

Powyższe zdanie uzupełnione zostało określeniem „dorośli chorzy...”.

Pomimo braku określenia „pacjentów dorosłych” w ww. fragmencie w pierwotnej wersji analizy, w toku wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do analizy włączono tylko badania przeprowadzone wśród pacjentów dorosłych, co można zweryfikować analizując kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych pierwotnych badań klinicznych (opisane w odpowiednich tabelach w rozdziale 15.4.).

UWAGA NR 2.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej jako interwencję ocenianą wskazano stosowanie produktu leczniczego Hitoff (pramipeksol, tabletki), nie odniesiono się zatem do stosowania pramipeksolu w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

Wyjaśnienie:

Interwencją ocenianą w analizie jest produkt leczniczy Hitoff zawierający pramipeksol, a w analizie klinicznej odniesiono się do stosowania ww. pramipeksolu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą, co zawarto w samym tytule niniejszej analizy. Ocenę efektów klinicznych pramipeksolu

(produkt leczniczy Hitoff) stosowanego w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą, opisano w odpowiednich rozdziałach analizy, uwzględniając zarówno porównanie z ropinirolem, jak i pirybedylem. W rozdziale 2.4. (strona 22.), a także w innych fragmentach rozdziału 2. uzupełniono, że interwencję wnioskowaną (I) jest stosowanie produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą.

UWAGA NR 3.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Analiza strategii wyszukiwania wnioskodawcy wskazuje na błąd systematyczny. W bazie Embase zastosowano filtr, który uniemożliwił wyszukanie badań o niższej wiarygodności, które zostały wymienione w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Zastosowanie strategii zgodnej z PICO wnioskodawcy pozwoliło na odnalezienie badań spełniających kryteria wyszukiwania, które nie zostały włączone do analizy wnioskodawcy. Na przykład:

- Gambarin, M., Antonini, A., Moretto, G., Bovi, P., Romito, S., Fiaschi, A., Tinazzi, M., 2006. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with Parkinson's disease: case report. *Mov Disord* 21, 270-273.
- Moore, T.J., Glenmullen, J., Mattison, D.R., 2014. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA InternMed* 174, 1930-1933.
- Renoux, C., Dell'Aniello, S., Brophy, J.M., Suissa, S., 2012. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiol. Drug Sat.* 21, 34-41.

Wyjaśnienie:

W bazie Embase zastosowano standardowo filtry: Controlled Clinical Trial oraz Randomized Controlled Trial (jako jedne z dostępnych, poza: Cochrane Review, Systematic Review oraz Meta-analysis). Jak zaznaczono w rozdz. 2.4. (str. 23.) – w pierwszej kolejności wyszukano badania o najwyższym stopniu wiarygodności umożliwiające bezpośrednie (a następnie pośrednie) porównanie pramipeksolu z wybranymi komparatorami, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

Przytoczona referencja:

Gambarin M, Antonini A, Moretto G, i wsp. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with Parkinson's disease: case report. Mov Disord. 2006 Feb;21(2):270-3.

jest identyfikowalna w bazie Pubmed i nie została uwzględniona w analizie klinicznej ze względu na wykazany brak związku pomiędzy syndromem PS – występującym najczęściej w wyniku stosowania leków antypsychotycznych, a stosowaniem pramipeksolu i lewodopy u pacjentki z chorobą Parkinsona.

Referencji:

Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Jan;21(1):34-41.

nie zidentyfikowano (jakkolwiek dostępna jest przez bazę Pubmed), niemniej dane z zakresu podwyższonego ryzyka wystąpienia niewydolności serca w czasie stosowania pramipeksolu opisano w analizie klinicznej w oparciu o raport agencji *Food and Drug Administration* z 2012 roku (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm319779.htm>) (ref. [58], rozdz. 8.1.), który opracowano na podstawie badania kohortowego przeprowadzonego na podstawie danych z rejestru UK General Practice Research Database i opisanego w referencji Renoux i wsp., 2012.

Powyższe badanie Renoux i wsp., 2012 uwzględniono jako włączoną do rozdziału 8. (Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pramipeksolu) i w rozdz. 8.1. streszczono jego wyniki [68]. Dodatkowo, jako badanie typu *case-control* zostało ono ocenione w odpowiedniej subskali NOS w rozdz. 15.10. Badanie to zostało również uwzględnione w tabeli z oceną GRADE (rozdz. 15.13.).

Referencja:

Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. JAMA Intern Med. 2014 Dec;174(12):1930-3.

nie została zidentyfikowana, co stanowi niedopatrzenie ze strony autorów analizy klinicznej, niemniej w analizie klinicznej opisano wcześniej (rozdz. 8.2.) przypadki zaburzeń kontroli impulsów wynikające z terapii pramipeksolem; opis zostanie dodany do uzupełnionej wersji Analizy klinicznej.

Powyższe badanie Moore i wsp., 2014 zostało uwzględnione jako włączone do rozdziału 8. (Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pramipeksolu), a w rozdz. 8.2. streszczono jego założenia, metody i wyniki [69]. Badanie to zostało również uwzględnione w tabeli z oceną GRADE (rozdz. 15.13.).

UWAGA NR 4.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia). Stwierdzono brak charakterystyk kilku badań, m.in. Kunig 1999 (Clin. Neuropharmacol. 1999 Sep-Oct; 22(5): 301-5, referencja [46]). Wiąże się to z niespełnieniem wymogów określonych w §4. ust. 3 pkt 5 lit. a-h Rozporządzenia.

Wyjaśnienie:

Charakterystyka badań w postaci tabelarycznej znajduje się w rozdz. 14.5. analizy klinicznej i obejmuje opisy: typu badania (metodologii), populacji, schematu leczenia, długości trwania okresu leczenia i obserwacji, odsetka pacjentów utraconych z badania, ocenianych punktów końcowych i szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, w odniesieniu do badań randomizowanych i badań nierandomizowanych z grupą kontrolną włączonych do analizy klinicznej tj. badań, których wyniki (w ramach porównania bezpośredniego, jak i pośredniego) stanowią podstawę

wnioskowania o efektywności pramipeksolu względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu.

W związku w powyższym badania określone w bibliografii jako: *o niższej wiarygodności/ inne badania kliniczne (RCT, non-RCT) nie kwalifikujące się do włączenia do właściwej części analizy klinicznej*, nie zostały wyszczególnione w zestawieniu tabelarycznym w rozdz. 14.5. Jednak opis tych badań, w tym: pogrupowanie według rodzaju badania, opis metodologii, ocenianej populacji i interwencji ww. badań (w tym badania König 1999) znajduje się w rozdziale 15.7, w tabelach numer 107 oraz numer 108. Z kolei, szczegółowe opisy charakterystyki populacji znajdują się w tabelach numer 84-98 w rozdz. 15.4., w tym np. charakterystyka populacji włączonej do badania König [referencja 46] - tabela numer 94. (strona 201).

UWAGA NR 5.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawcy m.in. nie odnaleziono wyników podanych w publikacji Hubble 1995.

Wyjaśnienie:

W poprzedniej wersji analizy klinicznej (wrzesień 2015), zestawienie wyników uzyskanych w badaniach typu *head-to-head*, jak i wyniki uzyskane w wyniku porównania pośredniego nie przedstawiono w sposób tabelaryczny, a jedynie w sposób opisowy w rozdziale 12. Niemniej, w obecnej wersji AK (styczeń 2016) wersję opisową Podsumowania wyników w rozdziale 12. uzupełniono odpowiednimi tabelami zawierającymi dane dla najważniejszych analizowanych punktów końcowych.

Wyniki pierwotnych badań [2]-[32] wykorzystanych do porównania pośredniego przedstawione są w zakresie niezbędnym do wykonania porównania pośredniego – w tabelach znajdujących się w odpowiednich rozdziałach analizy klinicznej.

Wyniki badania Hubble i wsp., 1995 [2] nie zostały ostatnie wykorzystane do porównania pośredniego z powodów wyszczególnionych na początku rozdz. 5.4., podobnie jak innych badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego ale z których dane nie mogły być wykorzystane:

(„Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 9 tygodni w badaniu [2], 10 tygodni w badaniu [3] (**pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [24] (**ropinirol 1,0-10,0 mg/dobę** vs placebo).)

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na brak wspólnych punktów końcowych oraz sposób przedstawienia wyników liczbowych w zakresie zmian nasilenia objawów ocenianych w skali UPDRS w poszczególnych badaniach klinicznych ([2] – bezwzględne wartości zmian

w subskali UPDRS II oraz subskali UPDRS III, [3] – bezwzględna wartość różnicy zmian (95% CI) w całkowitej skali UPDRS (*Total*), [24] – procentowe wartości zmian w subskali UPDRS III przedstawione graficznie).”

UWAGA NR 6.

Nie przedstawiono kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CER dla wnioskowanej interwencji nie jest wyższy od CER dla komparatora (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia), mimo zachodzenia okoliczności przedstawionych w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej. Wnioskodawca oparł modelowanie o średnią ważoną udziałami w refundacji cenę leku Hitoff, wprowadzając dodatkowo niepewność dotyczącą tych udziałów. Kalkulacja na podstawie średniej ceny nie spełnia kryterium przedstawionego w § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia, jak również w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków. Ceny oszacowane przez wnioskodawcę nie zapewniają, że koszt stosowania wnioskowanego nie jest wyższy niż koszt komparatora.

Wyjaśnienie:

Wnioskodawca ubiega się o refundację produktu leczniczego Hitoff® dostępnych w 7 prezentacjach różniących się zarówno mocą jednostki (0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg lub 0,7 mg pramipeksolu) jak i liczbą jednostek w opakowaniu (30 lub 100).

Wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że prezentacje o niskiej zawartości substancji czynnej i niskiej liczbie jednostek w opakowaniu wykorzystywane będą wyłącznie lub przede wszystkim na etapie miareczkowania dawki. Etap ten stanowi tylko niski ułamek całego okresu stosowania analizowanego leku we wnioskowanym wskazaniu (kilka tygodni vs. kilkuletnia terapia).

Z tego powodu wykorzystano średni ważony kształtem rynku koszt 1 mg pramipeksolu w obliczeniach. Identyczne podejście zastosowano w odniesieniu do komparatorów, wykorzystując dane dotyczące kształtu rynku cechujące się wyższą wiarygodnością niż dane dla pramipeksolu.

Mając na uwadze w/w aspekty, autorzy analiz oraz wnioskodawca podtrzymują swoje stanowisko, iż wprowadzenie dodatkowego parametru niepewnego określającego oczekiwany kształt rynku sprzedaży refundowanych preparatów pramipeksolu przewyższa ograniczenia analizy przeprowadzanej przy uwzględnieniu wyłącznie jednej z grona proponowanych prezentacji analizowanej technologii ze względu na:

- odrębną metodę estymacji kosztu wnioskowanej technologii niż komparatorów;
- wysoce niepewne założenie, że jedna prezentacja produktu Hitoff® jest stosowana przez cały okres terapii u danego pacjenta (zarówno na etapie miareczkowania jak i w leczeniu podtrzymującym).

Dodatkowy wariant analizy ekonomicznej przeprowadzanej dla każdej prezentacji produktu Hitoff® z osobna stanowi niewątpliwie uzupełnienie wyników analizy ekonomicznej przedłożonej Agencji. Poniżej przedstawiono wyniki wszystkich wymaganych przez Agencje oszacowań.

Uwzględniono założenia analizy podstawowej i model przedłożony Agencji. Przy ocenie poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii nie modyfikowano istotnie modelu.

Mając na uwadze możliwość kalkulacji progowej ceny zbytu netto z perspektywy NFZ również przy założeniu wpisania wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej z komparatorem (w sytuacji kiedy cena progowa będzie niższa niż cena wynikająca z limitu), dokonano również zmiany w module obliczeniowym analizy ekonomicznej dla wariantu uwzględniającego poszczególne prezentacje wnioskowanej technologii – w zakresie komórek E279:F285 arkusza „Obliczenia AE” dokonano następujących zmian:

- Formuła komórki E279 zmodyfikowano do postaci:
 $=JEŻELI(E268="nie";G257;(Listy!\$N7*(1+E\$251)/70%-Listy!\$J7)/1,08/1,05)$
- Formułę w/w komórki „przeciągnięto” do końca zakresu (na komórki z zakresu E280:E285)
- Formuła komórki F279 zmodyfikowano do postaci:
 $=JEŻELI(F268="nie";G257;(Listy!\$N7*(1+F\$251)/70%-Listy!\$J7)/1,08/1,05)$
- Formułę w/w komórki „przeciągnięto” do końca zakresu (na komórki z zakresu F280:F285)

W pierwotnej wersji modelu zmiany prezentacji można było dokonać poprzez zmianę wartości w komórkach G78:H84 arkusza „Ustawienia”, wprowadzając 1 dla ocenianej w danym momencie prezentacji i 0 dla pozostałych. Niemniej załączony do niniejszego pisma model ekonomiczny rozbudowano o możliwość uwzględnienia poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii w obliczeniach. Umożliwiono uwzględnienie tylko jednej prezentacji wnioskowanej technologii zarówno w analizie ekonomicznej (podstawowej prezentowanej w arkuszu „Wyniki AE” i wrażliwości), jak i w analizie wpływu na budżet (podstawowej prezentowanej w arkuszu „Wyniki BIA” i wrażliwości).

Wyniki wariantów uzupełniających analizę ekonomiczną zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Uwzględniono cały rynek komparatorów, oceniając koszt ropinirolu na podstawie średniego ważonego kosztu tej substancji czynnej.

UWAGA NR 7.

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). W przedłożonych analizach nie podano danych osobowych ankietowanych ekspertów.

Wyjaśnienie:

Ileokroć w tekście analiz pojawiało się odniesienie do wyników badania kwestionariuszowego, referencji [56] analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet czy eksperta klinicznego odwoływano się do informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego szczegółowo opisanego w raporcie z analizy ekonomicznej – rozdział 12.1.

Dane osobowe zawarto w tabeli 23. raportu z analizy ekonomicznej (strona 75.; rozdział 12.1.).

UWAGA NR 8.

Ponadto, w odniesieniu do wszystkich przedłożonych analiz, wskazane byłoby porównanie wnioskowanej interwencji z najtańszym komparatorem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu.

Wyjaśnienie:

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną; jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Hitoff® (pramipeksol) stosowanym w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”), ze względu na: analogiczny zakres wskazań, w drodze podawania i postaci farmaceutycznej, sposób finansowania ze środków publicznych oraz przede wszystkim – taki sam mechanizm działania, wybrano substancje czynne należące do tej samej grupy farmakoterapeutycznej co technologia wnioskowana (agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC): ropinirol i pirybedyl. Zasadność wyboru powyższych komparatorów potwierdzają zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej jak również informacje od eksperta klinicznego współpracującego przy realizacji zlecenia (por. informacje poniżej).

Wynika z tego że pramipeksol powinien być stosowany w grupie pacjentów o określonej charakterystyce którzy dobrze odpowiadają na leki działające w tym samym mechanizmie (pobudzenia receptorów D2) co wnioskowana interwencja.

W HTA dołączonego do Wniosku uwzględniono opcjonalne technologie refundowane możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji i powszechnie wykorzystywane w analizowanym wskazaniu w Polsce – stosowanie refundowanych preparatów agonistów receptorów dopaminowych (pirybedylu i ropinirolu).

Wybór opcjonalnej technologii uzasadniono przede wszystkim:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- zakresem wskazań objętych refundacją;
- rekomendacjami klinicznymi w zakresie stosowania leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji (jako komparatory uwzględniono substancje z tej samej grupy terapeutycznej)

Analizując informacje przedstawione w arkuszu „Źródła danych” modelu ekonomicznej należy uznać, że najtańszym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest stosowanie preparatu ropinirolu o nazwie Ceurolex SR® (tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, EAN 5909991049294) – najtańszego preparat ropinirolu, cechującego się niższym kosztem jednostkowym (DDD) od jedyne refundowanego preparatu pirybedylu (Pronoran).

Dołączony do niniejszego pisma model został rozbudowany o możliwość uwzględnienia najtańszej opcji terapeutycznej wśród preparatów ropinirolu.

Jako uzupełnienie analizy wrażliwości przedłożonej Agencji, poniżej przedstawiono wyniki porównania wnioskowanej technologii (wszystkie prezentacje produktu Hitoff® łącznie oraz każda z prezentacji z osobna).

