



Warszawa, dn. 18 września 2023 r.

Wnioskodawca:

Proveca Pharma Ltd

Marine House Clanwilliam

Place Dublin 2

Irlandia

Reprezentowany przez pełnomocnika:

Sławomira Rynkiewicza

adres do doręczeń dla pełnomocnika:

ul. Jaśminowa 9

11-034 Stawiguda

e-mail: slawomir.rynkiewicz@exceedorphan.com

Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór- Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Sialanar (bromek glikopironium) w objawowym leczeniu ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 25 sierpnia 2023 roku, znak OT.423.0.17.2023.2.DPM w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Sialanar (bromek glikopironium) 320 µg/ml, roztwór doustny, 250 ml, GTIN: 05060506950136; we wskazaniu: objawowe leczenie ciężkiej postaci ślinotoku (przewlekłego patologicznego wydzielania śliny) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z mózgowym porażeniem dziecięcym**, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu

technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 2021 r., poz. 74), Proveca Pharma Ltd. , będąca Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). W analizach wnioskodawcy powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie MZ (tj. obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2022 r.), natomiast w dniu złożenia wniosku dostępne było nowsze obwieszczenie MZ (tj. obwieszczenie MZ z dnia 20 czerwca 2023 r.). Ponadto, w analizie klinicznej (AKL) ostatnie wyszukiwanie przeprowadzone na potrzeby przeglądu systematycznego wykonano 18.10.2022 r.

Odpowiedź:

Wyszukiwanie badań na potrzeby przeglądu systematycznego zostało zaktualizowane, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Obwieszczenie MZ zostało zaktualizowane.

2. Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W przeglądzie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z toksyną botulinową A (produkt leczniczy Xeomin). W związku z pominięciem w analizie klinicznej, analizie ekonomicznej (AE) oraz analizie wpływu na budżet (AWB) komparatora właściwego dla wnioskowanej technologii (tj. toksyny botulinowej A) należy uznać za niespełnienie całości § 4, 5 i 6 Rozporządzenia.

Odpowiedź:

Według wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (Melo 2021, NHS 2020, Fairhurst 2011, AWMF 2019) zastosowanie iniekcji toksyny botulinowej można rozważyć dopiero w przypadku braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne lub nietolerancji takiego leczenia.

[Redacted text block]

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ¹ produkt Xeomin refundowany jest w następujących programach lekowych nieobejmujących wnioskowanego wskazania: B.28 LECZENIE DYSTONII OGNISKOWYCH I POŁOWICZEGO KURCZU TWARZY (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3) oraz B.57 LECZENIE SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ I/LUB DOLNEJ PO UDARZE MÓZGU Z UŻYCIEM TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A (ICD-10 I61, I63, I69).

Iniekcje toksyny botulinowej nie stanowią zatem komparatora w analizowanej populacji chorych.

3. Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia zgodności charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach wszystkich włączonych do przeglądu wnioskodawcy badań stosowano produkt leczniczy Cuvposa: „w badaniach przedstawionych w analizie zastosowano inny produkt leczniczy zawierający bromek glikopironium Cuvposa, który jest średnio o około 25% bardziej biodostępny niż Sialanar. W związku z tym w ChPL Sialanar określono o 20% mniejszą dawkę początkową i o 20% mniejsze przyrosty dawki, Zgodnie z EMA 2016 schemat dawkowania bromku glikopironium określony w ChPL Sialanar jest właściwy oraz odzwierciedla ekspozycje na bromek glikopironium, w których zastosowano roztwór GLI (1 mg/5 ml)”. Należy mieć na uwadze, iż w ramach AKL nie przedstawiono badań dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych Sialanar oraz Cuvposa, tym samym należy uznać za niespełnienie całości § 4 i 5 Rozporządzenia.

Ponadto dawkowanie przedstawione w uwzględnionej przez wnioskodawcę publikacji Parr 2017 różni się od dawkowania produktu leczniczego Sialanar w ChPL. W badaniu Zanon włączonym do przeglądu wnioskodawcy sposób podania leku dla części badanych pacjentów był inny niż sposób podania wnioskowanej technologii (jedynie 57,1% pacjentów otrzymywała GLI doustnie).

Odpowiedź:

W raporcie przedstawione zostały wszystkie dostępne dane dla bromku glikopironium. Badanie SALIVA, w którym zastosowano produkt leczniczy Sialanar[®], nie zostało jeszcze opublikowane i nie są dostępne żadne wyniki z tego badania.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EMA EPAR 2016 Wnioskodawca przeprowadził porównawcze badanie biodostępności/biorównoważności (PRO/GLY/001) produktu leczniczego Sialanar[®] i Cuvposa[®], na podstawie którego określono optymalną dawkę leku. Schemat dawkowania przedstawiony ChPL Sialanar[®] odzwierciedla stężenia w osoczu osiągnięte w badaniach dla leku Cuvposa[®], wprowadzanego do obrotu w USA. W EMA EPAR 2016 uznano takie podejście za właściwe

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.

oraz potwierdzono możliwość wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie produktu leczniczego Sialanar® na podstawie badań, w których zastosowano referencyjny produkt Cuvposa®.

Zgodnie z *ChPL Sialnar*® schemat dawkowania bromku glikopironium ustalany jest na podstawie masy ciała dziecka, a następnie indywidualnie dostosowywany. Proces ustalania dawki należy prowadzić w porozumieniu z opiekunem w celu oceny zarówno skuteczności, jak i działań niepożądanych, do czasu uzyskania dopuszczalnej dawki podtrzymującej. Należy podkreślić, iż w przypadku bromku glikopironium możliwe jest występowanie zaburzeń zależnych od dawki wynikających z samego charakteru antycholinergicznego badanego leku, takich jak zaparcia, nadmierne wysuszenie wydzieliny w drogach oddechowych i w jamie ustnej oraz zaczerwienienie/suchość skóry, których zminimalizowanie możliwe jest dzięki odpowiedniemu dostosowaniu dawki.

W *ChPL Sialnar*® przedstawiono 5-poziomowy schemat dawkowania zależny dodatkowo od masy ciała dziecka. Jak podkreślono w *EMA EPAR 2016* produkt leczniczy Sialanar® umożliwia dużo dokładnie dostosowanie dawki co ma kluczowe znaczenie w minimalizowaniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z antycholinergicznymi właściwościami leku.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej *Zanon 2021* 57,1% chorych przyjmowało GLI doustnie, natomiast reszta chorych otrzymywała GLI za pośrednictwem przeziębienia gastrostomii endoskopowej. W badaniu *Zanon 2021* przeprowadzono analizę wpływu sposobu przyjmowania GLI na wyniki DS, DF i jakości życia. Różnice między wynikami nie były istotne statystycznie. W związku z tym argument wydaje się niezasadny i nie ma wpływu na wnioskowanie.

4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, nie były aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa przeprowadzono 18.10.2022 r.

Odpowiedź:

Zaktualizowano informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Dodatkowe dane odnaleziono na stronach ADRReports i WHO UMC.

5. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. b. Rozporządzenia). Zważywszy na profil bezpieczeństwa, uwzględnienie kosztu monitorowania jako nieróżniącego w stosunku do braku leczenia wydaje się niezasadne. Podobnie, brak uwzględnienia kosztu monitorowania w ramach AWB również wydaje się niezasadny.

Odpowiedź:

W ramach odpowiedzi Wnioskodawca przychyliła się do uwagi i uzupełnia analizy o koszty związane z monitorowaniem chorych.

6. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. b. Rozporządzenia). Mając na uwadze, iż w ramach AKL wnioskodawcy wskazano „Ze względu na niską jakość odnalezionych badań randomizowanych Zeller 2012a i Mier 2000 bezpośrednio porównujących GLI z PLC wynikającą m.in. z zastosowania w nich niezwalidowanej skali mTDS oraz negatywną oceną jakości tych badań przez CADTH, zdecydowano się przedstawić wyniki badania Parr 2017 o wyższej wiarygodności metodologicznej, w którym zastosowano zwalidowaną skalę DIS. W badaniu Parr 2017 komparator stanowią plastry z hioscyną, które zgodnie z opinią ekspertów nie są stosowane w polskiej praktyce klinicznej”. Należy mieć jednak na uwadze, że w AE wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności oparto na publikacjach Zeller 2012a oraz Zanon 2021. Dodatkowo mając na uwadze heterogeniczność metodologiczną różnice metodologiczne (Zanon 2021: badanie obserwacyjne; Zeller 2012a: RCT) oraz populacji (m.in. ponad 40% pacjentów w badaniu Zanon 2021 otrzymywało bromek glikopironium przez PEG) wątpliwości budzi uwzględnienie rozkład stanów ciężkości ślinotoku w ramieniu GLI przyjęto jako średniej między odsetkami oszacowanymi na podstawie Zeller 2012a w 8 tygodniu a odsetkami oszacowanymi na podstawie Zanon 2021 przyjętymi dla 52. tygodnia.

Odpowiedź:

W analizach uwzględniono wszystkie dostępne dane dla wnioskowanej technologii. Przedstawiono zarówno bezpośrednie porównanie GLI z PLC na podstawie badania Zeller 2012a, jak również zestawienie wyników z badania Parr 2017 z ramieniem naturalnego przebiegu choroby na podstawie odnalezionych badań Basciani 2011, Alrefai 2009, Lin 2008 oraz Reid 2008.

Ponadto przedstawiono zróżnicowane badania rzeczywistej praktyki klinicznej obrazujące długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo leczenia bromkiem glikopironium.

Wyniki wszystkich porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy oraz uwzględnionych przeglądów systematycznych są spójne i wskazują na znaczną przewagę skuteczności bromku glikopironium względem braku leczenia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród chorych z ciężką postacią ślinotoku w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego. Należy podkreślić, że produkt leczniczy Sialanar® jest także jedyną terapią zarejestrowaną przez EMA w ww. schorzeniu w populacji pediatrycznej.

Wnioskodawca jest świadomy ograniczeń wykorzystanych badań klinicznych do modelowania w Analizie ekonomicznej, co szczegółowo zostało zaprezentowane w ograniczeniach Analizy ekonomicznej. Przede wszystkim wiążą się one z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na zestawieniu danych z różnych dostępnych badań klinicznych

(również jednoramiennych). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i komparatora (*Analiza kliniczna*).

7. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia). W analizach powoływano się m.in. na dane od Wnioskodawcy, jednak nie zostały one dołączone do analiz, w związku z czym nie było możliwości ich weryfikacji.

Odpowiedź:

W ramach odpowiedzi Wnioskodawca przychyła się do uwagi i załącza folder z wykorzystanymi publikacjami, w tym publikacjami niejawnymi.

8. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia). W analizach powołano się na opinie ekspertów, jednakże nie ujawniono ich nazwisk, nie przedstawiono formularzy pytań skierowanych do ekspertów ani całości uzyskanych odpowiedzi.

Odpowiedź:

W ramach odpowiedzi Wnioskodawca przychyła się do uwagi i załącza stanowisko ekspertów.

9. Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o przesłanie Agencji plików publikacji wymienionych w bibliografii Analiz wnioskodawcy.

Odpowiedź:

W ramach odpowiedzi Wnioskodawca załącza folder z wykorzystanymi publikacjami wymienionymi w bibliografii.

10. Ponadto zwracam się z prośbą o przedstawienie dodatkowych wyjaśnień dotyczących prawdopodobieństwa przejścia ze stanów lekkiego/umiarkowanego ślinotoku (bez leczenia) do stanu ciężkiego ślinotoku (ponowne leczenie GLI).

Odpowiedź:

W *Analizie ekonomicznej* odstąpiono od modelowania przejść między stanami modelu w sposób dokładny. Oznacza to, że chorzy w danym stanie zdrowia są traktowani jednakowo, niezależnie od drogi jaką przebyli zanim trafili do tego stanu. Dokładne śledzenie przejść wymagałoby bardziej szczegółowych danych klinicznych, natomiast najlepsze odnalezione dane pozwalają jedynie na operowanie odsetkami chorych w danych stanach zdrowia. Szczegółowy opis, w jaki sposób modelowano dane z dostępnych badań klinicznych dotyczące odsetków chorych w poszczególnych stanach zdrowia, w kolejnych okresach obserwacji zaprezentowano w rozdziale 5 *Analizy ekonomicznej*.

11. Zwracam się także z uprzejmą prośbą o uwzględnienie danych z badania Saliva (data zakończenia: 10 czerwca 2023 r.), w przypadku, gdyby były już dostępne.

Odpowiedź:

Dane z badania *SALIVA* nie były dostępne na dzień aktualizacji przeglądu, tj. 29.08.2023 r.

Z poważaniem,

Sławomir Rynkiewicz

Pełnomocnik Wnioskodawcy