

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.23.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Cerdelga (eliglustat) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E 75.2)”

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 przelać 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:

Katarzyna Wepięć.....

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 upubliczniętym 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 zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)*

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 wiążą 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.

Pełnomocnik Wnioskodawcy – Genzyme Europe B.V., zatrudnienie w Sanofi-Aventis Sp. z o.o. na stanowisku Market Access Lead.....

.....
.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

27 09.2018 Katarzyna Hepner'

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

27 09.2018 Katarzyna Hepner'

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.2 str. 14 Rozdział 3.4.1. str. 15	<p>Uwaga AOTMiT: brak refundacji w Polsce preparatów doustnych do SRT pomimo ich rejestracji w Unii Europejskiej oraz istniejących 5 rekomendacji klinicznych do ich stosowania</p> <p>Odpowiedź: AOTMiT słusznie zauważył brak możliwości korzystania przez polskich pacjentów z chorobą Gauchera z terapii doustnej, do której pacjenci w innych państwach Unii Europejskiej mają zagwarantowany dostęp. Eliglustat jest wskazywany przez wszystkie dostępne wytyczne praktyki klinicznej w terapii tej rzadkiej choroby, natomiast w polskiej praktyce klinicznej nie jest wykorzystywany z uwagi na brak finansowania przez płatnika publicznego.</p>
Rozdział 4.1.3.2 str. 25	<p>Uwaga AOTMiT: w badaniu <i>ENCORE</i>, <i>ENGAGE</i> i <i>EDGE</i> nie wszyscy pacjenci otrzymywali dawki eliglustatu zgodne z Charakterystyka Produktu Leczniczego Cerdelga</p> <p>Odpowiedź: Dawkowanie eliglustatu w badaniach klinicznych włączonych do analizy uwzględniało obserwowaną w badaniach II fazy zależność pomiędzy stężeniem leku a fenotypem metabolicznym chorego. Schemat dawkowania w oparciu o pomiar stężenia leku we krwi wykorzystywany był w badaniach <i>ENCORE</i>¹, <i>ENGAGE</i>² i <i>EDGE</i>³.</p> <p>Celem takiego postępowania była możliwość dostosowanie dawki leku do szybkości jego metabolizmu z udziałem wątrobowych szlaków metabolicznych cytochromu P450 a poprzez to zapewnienie pacjentom pożądanego efektu terapeutycznego przy zachowaniu optymalnego profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Przykładowo, w badaniu <i>ENGAGE</i>², każdy z pacjentów, u których rozpoczynano leczenie eliglustatem otrzymywał pierwszego dnia terapii dawkę 50 mg 1 raz dziennie a od 2. dnia, do końca 4 tygodnia – dawkę 50 mg 2 razy dziennie. Od 4. tygodnia do końca założonej w badaniu obserwacji, przyjmowana przez pacjentów dawka eliglustatu zależna była od stężenia leku we krwi w 2. tygodniu terapii. Jeśli stężenie leku w 2. tygodniu terapii było równe lub wyższe niż 5 ng/ml docelowa dawka leku pozostawała bez zmian, tj. 50 mg 2 razy dziennie. Jeśli stężenie leku w 2. tygodniu było niższe niż 5 ng/ml, dawka leku była zwiększana do 100 mg 2 razy dziennie.</p> <p>Praktyczną rekomendacją odpowiadającą na zależność pomiędzy szybkością metabolizmu leku a stosowaną dawką jest zapis w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Cerdelga (Punkt 4.2 <i>Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie u pacjentów ze średnim (IM) i szybkim metabolizmem (EM): zalecana dawka eliglustatu to 84 mg dwa razy na dobę. U pacjentów ze słabym metabolizmem (PM) zalecana dawka eliglustatu to 84 mg raz na dobę.</i>).</p>

	<p>Podkreślić należy, iż postępowanie takie było uzgadniane z właściwymi organami aprobującymi projekty kliniczne III fazy, jak również było przedmiotem szczegółowych analiz i ocen w trakcie zakończonych pozytywnie procesów rejestracji leku zarówno przez Europejską Agencję ds. Leków jak i Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków.</p> <p>¹Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial <i>Lancet</i>. 2015; 385: 2355 – 2362.</p> <p>²Mistry PK, Lukina E, Ben TH, Amato D, Baris H, Dasouki M, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Ortega A, Shankar S, Solano MH, Ross L, Angell J, Peterschmitt MJ Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial <i>JAMA</i>. 2015; 313: 695 – 706.</p> <p>³Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, Nonino A, Gaemers SJM, Jouvin MH, Li J, Wu Y, Xue Y, Peterschmitt J, Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 123 (2018) 347–356</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 25</p>	<p>Uwaga AOTMiT: w badaniu <i>ENCORE</i> brak jest uzasadnienia przyjęcia 25% marginesu <i>non-inferiority</i></p> <p>Odpowiedź: Metodologia wyznaczenia wielkości marginesu „non-inferiority” (NI) została szczegółowo wyjaśniona w publikacji Cox 2015 i jest zgodna z definiowaną dla badań metodologią. Przyjęty margines 25% różnicy w odsetkach pacjentów spełniających kryteria stabilności stanowił mniej niż połowę oczekiwanej różnicy (51%) pomiędzy pacjentami leczonymi IMI (i przerywającymi leczenie po roku), a pacjentami z kohorty uwzględnionej w rejestrze International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry (CGGGR). Taki sposób określenia marginesu NI mieści się w podejściu „point-estimate” – bazującym na historycznych dowodach naukowych porównujących komparator (IMI) z aktywnym komparatorem i/lub placebo (dopasowaną kohortą z CGGGR).</p> <p>Przyjmując definicje zgodnie z opisem podejścia „point-estimate” z pracy Althunian 2017, w pracy Cox 2015 na wspomniany efekt IMI, tj. różnicę w odsetkach pacjentów spełniających kryteria stabilności na poziomie 51% niemal po równo składają się:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) efekt leczenia o klinicznej istotności (preserved fraction), wynoszący 26%, oraz (b) NI margin , tj. pozostała część efektu, który może zostać poświęcony w zamian za inne korzyści płynące z zastosowania testowanej metody leczenia (25%) <p>Ponadto, wg. tej samej pracy [Cox 2015] margines na poziomie 25% uzasadniany jest również jako suma 10% oczekiwanej różnicy pomiędzy odsetkami pacjentów spełniających kryteria stabilności w grupach IMI i ELI oraz 15% na możliwe dodatkowe rozbieżności względem oczekiwań,</p>

	<p>nierozdzielnie związanych z eksperymentem losowym, jakim jest badanie kliniczne (zakładane 10% oczekiwanej różnicy pomiędzy odsetkami pacjentów spełniających kryteria stabilności w grupach IMI i ELI wynika z założeń o odsetku na poziomie 95% dla IMI oraz 85% dla ELI, o czym mowa przy okazji uzasadnienia wielkości próby badania).</p> <p>Dodać należy również, iż uwzględniając obserwowaną w badaniu różnicę odsetków pacjentów spełniających kryteria stabilności pomiędzy ELI a IMI - 8,8%; 95% CI=(-17,6%; 4,2%) zasadne jest również stwierdzenie, że non-inferiority pomiędzy terapiami uzyskane byłoby dla dowolnie przyjętego marginesu mniejszego od -17.6% a więc także dla znacznie bardziej restrykcyjnego od założonego poziomu 25%.</p> <p>Podkreślić należy także, iż założenia analizy statystycznej projektu uzgadniane były z właściwymi organami aprobowanymi projekty kliniczne, jak również były przedmiotem szczegółowych analiz i ocen w trakcie zakończonych pozytywnie procesów rejestracji leku zarówno przez Europejską Agencję ds. Leków jak i Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków.</p> <p>¹ Althunian T, de Boer A, Klungel O, et al. Methods of defining the non-inferiority margin in randomized, double-blind controlled trials: a systematic review, BMC 2017 https://doi.org/10.1186/s13063-017-1859-x</p> <p>² Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. Blood 2010; 116: 893–99.)</p>
<p>Rozdział 5.3.1 str. 50</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał CMA (tak jak w przypadku PBAC), tymczasem w przypadku NCPE i SMC była to analiza użyteczności kosztów, a w przypadku NICE analiza kosztów konsekwencji.”</p> <p>Odpowiedź: Wybór techniki analitycznej był podyktowany wynikami analizy klinicznej oraz dostępnością badań porównujących eliglustat z komparatorami. Na ich podstawie zdecydowano o przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów z uwagi na brak danych pozwalających na wnioskowanie o wyższej skuteczności eliglustatu.</p> <p>W analizach ocenianych przez przywołane Agencje efekt w postaci QALY był liczony na podstawie założenia o korzystniejszym wpływie terapii doustnej na jakość życia pacjentów w porównaniu do terapii dożylnych. Potwierdza to wynik opublikowanego ostatnio (10 września br. badania¹), w którym wykazano potencjalnie wyższy o +0,12 wskaźnik użyteczności u osób stosujących leczenie doustne (0,85) vs osoby poddane terapii wlewami dożylnymi ERT (0,73). Ponadto w ramach badania ankietowego wśród 92% pacjentów z ramienia eliglustatu w próbie ENCORE wszyscy chorzy (100%) zdecydowanie preferowali leczenie doustne nad leczeniem infuzjami ERT. W konsekwencji w przywołanych analizach eliglustat był terapią dominującą względem imiglucerazy i welaglucerazy alfa (tj. niższy koszt leczenia i wyższe efekty w postaci uzyskanych QALY).</p>

	<p>Przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność (CUA) i/lub koszty-konsekwencji w warunkach polskich z efektem zdrowotnym w postaci QALY prawdopodobnie wskazałoby na ten sam wynik - eliglustat okazałby się terapią dominującą względem imiglucerazy (niższy koszt terapii wykazany w wariantcie analizy wrażliwości z dawkowaniem z badaniem ENCORE oraz wyższy QALY zgodnie z modelem przedłożonym do NICE/SMC/NCPE). Jednakże analogicznie jak w PBAC oparto się na wynikach badania klinicznego wskazujących na porównywalną skuteczność eliglustatu i imiglucerazy w grupie pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniej enzymatyczną terapią zastępczą, pomijając tym samym aspekt preferencji pacjentów w zakresie podawania leków i tym samym zastosowana minimalizacja kosztów jest podejściem wysoce konserwatywnym.</p> <p>¹Hadi M., Swinburn P., Nalysnyk L., Hamed A., Mehta A. A health state utility valuation study to assess the impact of treatment mode of administration in Gaucher disease; Orphanet Journal of Rare Diseases 2018;13:159</p>
<p>Rozdział 5.3.2 str. 50 i rozdział 5.4 str. 51</p>	<p>Uwaga AOTMiT: wątpliwość dotycząca założenia o porównywalnej skuteczności klinicznej eliglustatu i welaglucerazy alfa w populacji pacjentów wcześniej leczonych.</p> <p>Odpowiedź: Założenie o porównywalnej skuteczności eliglustatu oraz welaglucerazy alfa u pacjentów wcześniej leczonych ERT było szeroko dyskutowane przez różne agencje wydające opinie na temat eliglustatu (NICE, SMC, NCPE, CADTH). Brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio ww. leki uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie w zakresie porównania ich skuteczności. Z kolei specyfika choroby ultrazadkowej, jaką jest choroba Gauchera, ogranicza możliwości przeprowadzenia wiarygodnych badań klinicznych w tym zakresie. Wnioskowanie oparte na porównaniu pośrednim poprzez wspólny komparator jakim jest imigluceraza posiada liczne ograniczenia, jednak pozwala na wyznaczenie kierunku wnioskowania w aspekcie efektywności porównywanych terapii. Co więcej, wobec niekwestionowanej porównywalnej skuteczności imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa (również w rekomendacji AOTM nr 120/2013 z 9 września 2013 r.) uprawnionym wydaje się przyjęcie konserwatywnego założenia o porównywalnej skuteczności eliglustatu i enzymatycznych terapii zastępczych. Równocześnie, z tego samego powodu (braku bezpośrednich badań porównujących eliglustat z welaglucerazą alfa u pacjentów wcześniej leczonych), nie uprawnione byłoby wnioskowanie o wyższej skuteczności któregośkolwiek leku nad drugim. Dlatego też, w analizie przyjęto konserwatywne założenie o porównywalnej skuteczności klinicznej eliglustatu i ERT.</p>
<p>Rozdział 5.2.3 str. 48 i Rozdział 6.3.2. str. 56</p>	<p>Uwaga AOTMiT: wskazanie czynników wpływających w najwyższym stopniu na wyniki analizy oraz wydatki inkrementalne płatnika publicznego</p> <p>Odpowiedź: Znaczący wpływ na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia mają założenia dotyczące dawkowania</p>

	obecnie stosowanych leków w enzymatycznej terapii zastępczej (imigluceraza, welagluceraza alfa). Biorąc pod uwagę dawki zgodne z zaleceniami WHO dla obydwu ww. leków (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A16AB02&showdescription=yes ; https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A16AB10) koszt terapii doustnej jest znacząco niższy od kosztu terapii dożylniej. Dodatkowo, forma podania leków (doustna vs dożylna) wpływa na obniżenie całkowitych kosztów terapii. W konsekwencji w każdym roku rozpatrywanego horyzontu czasowego otrzymujemy oszczędności wynikające z wprowadzenia refundacji Cerdelgii.
--	--

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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

* 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

⁶ 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.

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.