

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	BIP-068, analiza AOTM-DS-433-8/2012
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Synagis (paliwizumab) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Krzysztof Łanda

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Synagis (paliwizumab) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:...~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

■ Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,

Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

- 1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;*
- 2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;*
- 3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”*

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże 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.

Firma HTA Audit wykonała audyt podstawowy analiz przedstawionych AOTM do oceny dla preparatu Synagis w ramach kontraktu z firmą Abbott. Firma HTA Audit wykonuje od kilku lat różne zlecenia z zakresu oceny technologii medycznych i porozumień podziału ryzyka na rzecz firmy Abbott zgodnie z powszechnie obowiązującymi zasadami.

⁴ niepotrzebne skreślić

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

HTA AUDIT Nowicki, Łanda Sp.j.
ul. Markowskiego 4/2 31-881 Kraków
tel 12 / 44 55 739 KRS 0000369216
REGON 121375629 NIP 675 144 04 12
Bank Millennium 70 1160 2202 0000 0001 7400 8814

Data składania i podpis osoby składającej DKl 11.09.2012



Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p>Na podstawie przeglądu systematycznego nie ma wątpliwości, że palivizumab jest technologią o udowodnionej efektywności klinicznej. Należy podkreślić, że dwa pierwsze stanowiska Rady Konsultacyjnej wzmiankowane w analizie weryfikacyjnej AOTM opierały się na błędnych przesłankach w zakresie oceny skuteczności palivizumabu. Hospitalizacje w badaniach uwzględnionych w przeglądzie systematycznym z całą pewnością nie są surogatem i nie są również punktem końcowym o znaczeniu wyłącznie ekonomicznym. Hospitalizacje w tym przypadku są wskaźnikiem ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymienionych w publikacjach, a więc są głównym klinicznie istotnym punktem końcowym.</p> <p>Skuteczność nie budzi wątpliwości w kontekście mechanizmu działania palivizumabu w odniesieniu do specyficznego wskazania medycznego (profilaktyka). Pomimo, że wpływ na zmniejszenie śmiertelności nie został wykazany w sposób istotny statystycznie w badaniu randomizowanym, zawsze należy przy tym pamiętać, że śmiertelność nie była pierwszorzędnym punktem końcowym w kluczowym badaniu randomizowanym IMPACT-RSV, a więc śmiertelność nie była punktem końcowym, na który „power`owano” próbę. Skuteczność interwencji jest niewątpliwa, choć wpływ palivizumabu na zmniejszenie śmiertelności może być kwestionowany, z uwagi na brak badań randomizowanych, w których pierwszorzędnym punktem końcowym byłaby śmiertelność oraz przeprowadzonych w grupach wysokiego ryzyka. W związku z tym zachodzi konieczność pośredniej oceny QALY, a ocena siły interwencji powinna brać pod uwagę przede wszystkim udowodniony wpływ palivizumabu na zmniejszenie częstości hospitalizacji, które w tym przypadku są wskaźnikiem ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji dzieci.</p> <p>Natomiast na podstawie badań eksperymentalnych, obserwacyjnych oraz rejestrów, wyjątkowo korzystny profil bezpieczeństwa palivizumabu nie budzi zastrzeżeń i nie rodzi praktycznie żadnej niepewności decyzyjnej.</p> <p>Należy podkreślić, że poważnym błędem jest dokonanie oceny skuteczności klinicznej w tym przypadku, wyłącznie na podstawie udowodnienia wpływu na zmniejszenie śmiertelności w badaniach randomizowanych. Analizując różne rekomendacje AOTM i stanowiska Rady Konsultacyjnej, można dojść do wniosku, że wymaganie udowodnienia wpływu na zmniejszenie śmiertelności jest standardowym podejściem pracowników AOTM. Podejście to jest w części przypadków pozbawione sensu – niestety we wtórnych stanowiskach urzędowych błąd ten może być następnie powielany. W wielu przypadkach technologii medycznych wymaganie udowodnienia wpływu na śmiertelność w badaniach eksperymentalnych jest pozbawione sensu. Decyzje refundacyjną dla insulin w cukrzycy, czy innych terapii substytucyjnych można z powodzeniem podjąć bez przeprowadzenia badań randomizowanych ukierunkowanych na ocenę śmiertelności – wpływ na zmniejszenie śmiertelności w przypadku terapii substytucyjnych jest udowodniony już na podstawie obserwacji pojedynczych przypadków oraz specyfiki problemu zdrowotnego, stąd żaden badacz nie będzie prowadził badań eksperymentalnych ukierunkowanych na omawiany punkt końcowy. Podobnie jest w przypadku wielu innych chorób, które co prawda skracają życie, ale w których oczekiwana długość życia jest stosunkowo duża i w których nie śmierć, ale objawy i powikłania choroby podstawowej stanowią podstawową bolączkę chorych. I tak, rzadko lub w ogóle nie wykonuje się badań randomizowanych ukierunkowanych na ocenę śmiertelności w przypadku POCHP, astmy, parkinsonizmu, zaburzeń widzenia, zaburzeń słuchu i wielu innych chorób. Wydaje się, że pracownikom AOTM oraz członkom Rady Przejrzystości należy przedstawić argumenty dotyczące oceny efektywności klinicznej z pominięciem wpływu na śmiertelność – ortodoksyjne trzymanie się oceny śmiertelności bez uwzględnienia dalszej oczekiwanej długości życia chorych w danym przypadku oraz istoty problemu zdrowotnego,</p>

należy uznać za błędne i prowadzące do wtórnych wypaczeń kolejnych urzędów bazujących na wycinkowych informacjach pochodzących z AOTM. Wydaje się, że analitycy AOTM powinni mieć świadomość, że większość technologii stosowanych w medycynie naprawczej nie jest związana z wydłużeniem przeżycia, ale wyleczeniem określonej jednostki chorobowej i poprawą jakości życia bez jego wydłużenia. Podstawowe zasady *Evidence Based Medicine* zakładają, że śmiertelność jest tylko jednym z licznych głównych, klinicznie istotnych punktów końcowych, które należy brać pod uwagę. Wiele technologii medycznych zostało wprowadzonych do koszyków świadczeń gwarantowanych na świecie, są one finansowane ze środków publicznych oraz powszechnie stosowane, a przy tym nikt nigdy nie wykazał i w często nie wykaże ich wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego w badaniach randomizowanych (vide: insuliny, leczenie niedoboru somatotropiny, niedoboru hormonów płciowych, operacje zaćmy, operacje jaskry, leki biologiczne stosowane w RZS i wiele, wiele innych).

Właśnie z powodu dalszej oczekiwanej długości życia, w przypadku palivizumabu badania randomizowane były zaprojektowane na ocenę częstości występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV, a nie na zmniejszenie śmiertelności. Skupianie się na śmiertelności w tym przypadku oraz pomijanie w ocenie wpływu na redukcję ciężkich powikłań zakażeń RSV prowadzących do hospitalizacji, niezrozumienie faktu, że hospitalizacje stanowią wskaźnik częstości ciężkich powikłań, należy uznać za błędne, gdyż nie stanowi prawidłowej i pełnej oceny efektywności klinicznej palivizumabu.

Kryteria włączenia do programu terapeutycznego/lekowego palivizumabu ograniczają możliwość profilaktyki zakażeń RSV, wyłącznie u tych dzieci urodzonych wcześniej, u których palivizumab osiągnął współczynnik użyteczności kosztowej poniżej progu opłacalności w Polsce, czyli poniżej 3-krotności PKB na osobę za jeden QALY. Świadczy to o podejściu utylitarnym do refundacji, które jest zgodne z zapisami nowej ustawy refundacyjnej. Niestety należy zauważyć, że do koszyka świadczeń gwarantowanych włączono wiele technologii medycznych, których opłacalność znacznie wykracza poza przyjętą w nowej ustawie refundacyjnej granicę – vide: liczne leki w obecnie realizowanych programach terapeutycznych. Nie jest jasne, dlaczego względem palivizumabu stosowanego u wcześniaków zastosowano wyjątkowo restrykcyjne podejście oparte na trzykrotności PKB na osobę za jeden QALY, natomiast względem innych leków, które tą granicę znacznie przekraczają, regulator podjął pozytywną decyzję refundacyjną w szerokich wskazaniach. Zasada równego traktowania pacjentów, podmiotów odpowiedzialnych i technologii medycznych wskazywałaby na możliwość objęcia większej populacji dzieci refundacją w Polsce i poszerzenia kryteriów włączenia do programu terapeutycznego/lekowego.

Dodatkowym argumentem przemawiającym za konicznością poszerzenia kryteriów włączenia do programu terapeutycznego/lekowego palivizumabu jest charakterystyka populacji poddawanej profilaktyce i jej postrzeganie przez społeczeństwo. Tak jak w innych krajach, wcześniaki, kobiety w ciąży i chorzy onkologicznie postrzegani są przez społeczeństwa i traktowani przez regulatora w sposób wyjątkowy. Zgodnie z preferencjami społecznymi wrażliwe grupy społeczne, do których należą dzieci wcześniej urodzone, należy traktować w sposób szczególny. To szczególne traktowanie przejawia się nie tylko większą dbałością o zapewnienie dostępu do innowacyjnych technologii medycznych o udowodnionej skuteczności, ale również akceptacją stosunkowo wyższych cen w stosunku do osiąganego inkrementalnego efektu zdrowotnego. Innymi słowy próg opłacalności dla technologii stosowanych w grupach wrażliwych przyjmowany jest w krajach rozwiniętych na wyższym poziomie

niż dla innych technologii stosowanych w chorobach powszechnych. Tą wyższą akceptowalność osiąga się albo przez wyznaczenie granicy opłacalności na wyższym poziomie, albo przez odmienne podejście przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych i/lub cenowych w duchu egalitarnym, albo przez wydzielenie celowanych budżetów, które dzielone są na finansowanie technologii stosowanych w grupach wrażliwych społecznie. Palivizumab jest stosowany we wrażliwej społecznie grupie wcześniaków i dodatkowo jest lekiem sierocym z klinicznego punktu widzenia, dlatego zawężanie kryteriów włączenia do programu terapeutycznego/lekowego w oparciu o granicę 3xPKB/osobę/QALY w podejściu utylitarnym, należy uznać za wyjątkowo rygorystyczne oraz być może niezgodne, zarówno z oczekiwaniami rodziców wcześniaków, lekarzy, ale także całego społeczeństwa.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer*	Uwagi
--------	-------

⁵ 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.