

*Dyr. Państwa
Matusiewicz W.
9.01.14.*

Warszawa, 9 stycznia 2014

Szanowny Pan

Dr n. med. Wojciech J. Matusiewicz
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych

Agencja Oceny Technologii Medycznych
ul. I. Krasickiego 26
02-611 Warszawa

Dotyczy:

Uwag do Analizy Weryfikacyjnej AOTM w odpowiedzi na pismo nr AOTM-DS-4351-07(22)/AW/2013

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo nr AOTM-DS-4351-07(22)/AW/2013 z dnia 3 stycznia 2014 roku, w imieniu Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. składałam na ręce pana Prezesa uwagi do Analizy Weryfikacyjnej AOTM Nr: AOTM-DS-4351-07/2013, opracowanej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Viread (Tenofowir disoproxil fumarate)** tabletki powlekane; 245 mg; 30 tabl.; kod EAN: 5909990009589, w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1).

Do niniejszej korespondencji załączam kopię pełnomocnictwa, w myśl którego mam prawo do reprezentowania Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. w postępowaniach administracyjnych związanych z refundacją i ustaleniem urzędowych cen zbytu, dla produktów leczniczych, dla których podmiotami odpowiedzialnymi są spółki grupy Gilead. Oryginał niniejszego pełnomocnictwa, wraz z należną opłatą skarbową załączony został do przedmiotowego wniosku refundacyjnego dla leku Viread z dnia 11 października i został złożony na ręce Ministra Zdrowia, jako załącznik do wniosku.

Łącząc wyrazy szacunku,



Paweł Mierzejewski

Dyrektor ds. Kontaktów Zewnętrznych, Refundacji i Cen

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	AOTM-DS-4351-7-2013
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofovir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1). Analiza weryfikacyjna

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 przesłać 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:

PAWEŁ MIERZEJEWSKI, Dyrektor ds. Kontaktów Zewnętrznych, Refundacji i Cen,
GILEAD SCIENCES POLAND Sp. z o.o.

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofovir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1). Analiza weryfikacyjna.

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;
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 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.)

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.

Oświadczam, że pracuję na stanowisku Dyrektora ds. Kontaktów Zewnętrznych, Refundacji i Cen w firmie Gilead Sciences Poland Sp. z o.o., będącej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego za produkt leczniczy VIREAD (Tenofovir). Niniejsze uwagi do Analizy Weryfikacyjnej AOTM składam na podstawie pełnomocnictwa dołączonego do wniosku refundacyjnego z dnia 11 października 2013, którego kopię załączam do niniejszej korespondencji.

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.).

Dyrektor ds. Kontaktów Zewnętrzny
Refundacji i Cen

09/01/2014

Paweł Mierzejewski

Data składania i podpis osoby składającej DKI

GILEAD SCIENCES POLAND Sp. z o.o.
ul. Postępu 17A
02-676 Warsaw, Poland
Regon 142350322, NIP 107001500
KRS 0000350550
(4)

⁴ niepotrzebne skreślić

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

NIE DOTYCZY

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Tabela 13. (Interwencja)	<p>Zgodnie z informacją umieszczoną w charakterystyce produktu leczniczego, zaaprobowanej przez FDA: „tabletki VIREAD 300 mg zawierają <u>300 mg</u> dizoproksylu tenofowiru w postaci fumaranu, co odpowiada <u>245 mg</u> dizoproksylu tenofowiru”</p> <p>http://www.gilead.com/~/media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/viread/viread_pi.pdf</p> <p>W związku z powyższym dawka przyjęta w analizie wnioskodawcy jest tożsama, a tym samym zgodna z dawką leku przyjętą w złożonym wniosku refundacyjnym oraz dawką określoną w charakterystyce produktu leczniczego, a także dawką stosowaną w ocenianych badaniach klinicznych, zarówno randomizowanych (TDF-102/103) oraz badań oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną.</p>
Tabela 13. (Typ badań)	<p>Kryteria włączenia umożliwiające wykorzystanie informacji zawartych w abstraktach konferencyjnych zamieszczono w analizie klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę w rozdziale 5.2.1 w sekcji „Pozostałe kryteria włączenia”.</p>
Tabela 13. (Inne kryteria)	<p>Kryterium dopuszczające kwalifikacje badań rekrutujących niewielki odsetek pacjentów wcześniej przyjmujących AN wynikało z niskiej dostępności badań wykonanych wyłącznie na pacjentach dotąd nieleczonych AN. Przyjęcie rygorystycznych założeń o wykluczeniu badań rekrutujących choćby pojedyncze osoby uprzednio leczone AN nie wpłynęłoby na poprawę jakości uzyskiwanych wyników, lecz prowadziło do istotnej redukcji dostępnych dowodów naukowych, w tym również do wykluczenia jedynych dostępnych badań RCT dla TDF, i mogłoby uniemożliwić wnioskowanie o efektywności klinicznej TDF.</p>
Rozdział 3.4.1.4 (dodatkowe ograniczenia)	<p>Dawka w badaniach TDF 102 i TDF 103 jest tożsama z dawką rejestracyjną, tj. 300 mg dizoproksylu tenofowiru w postaci fumaranu, co odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru.</p> <p>Spośród 7 odnalezionych badań obserwacyjnych największa odnaleziona praca stanowiła wielośrodkową próbę przeprowadzoną w USA, natomiast inne badanie wykonano w Wielkiej Brytanii, stąd należy uznać za nieprawdziwą tezę, że wszystkie prace zostały przeprowadzone w populacji tureckiej (jak napisano w AWA). Dodatkowo, populacja zamieszkująca Turcję i populacja Polski klasyfikowane są do tej samej rasy kaukaskiej, w związku z czym nie ma podstaw do twierdzenia, iż przewaga pacjentów narodowości tureckiej we włączonych badaniach obserwacyjnych stanowi ograniczenie przedłożonej analizy klinicznej.</p> <p>Różnice kryteriów włączenia dla badań obserwacyjnych oraz RCT w przedłożonej analizie klinicznej nie dotyczyły obszarów populacji, lecz jedynie metodyki badań. Ewentualne różnice populacyjne pomiędzy badaniami RCT oraz obserwacyjnymi, jeżeli istnieją, mogą wynikać ze znacznie mniej restrykcyjnych kryteriów włączenia w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną, co zresztą stanowi cechę immanentną badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki.</p>
Rozdział 3.4.1.5 (sugestia dotycząca porównania TDF vs LAM metodą Buchera)	<p>Sugerowane w AWA porównanie pośrednie TDF vs LAM metodą Buchera nie jest możliwe do przeprowadzenia w populacji HBeAg(-) ze względu na brak badań oceniających LAM ze wspólnym komparatorem, tj. ADV u pacjentów bez obecności antygenu HBe.</p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono tylko 2 prace porównujące LAM vs ADV, z których w pierwszej (Kumar 2011) włączono tylko 30 pacjentów bez względu na status HBeAg, natomiast w drugiej zrekrutowano 100 osób HBeAg-dodatnich. Badania te były heterogenne pod względem wieku populacji docelowej oraz wyjściowej wirerii. W związku z tym porównanie pośrednie TDF vs LAM technicznie możliwe byłoby jedynie w populacji łącznej (bez względu na obecność HBeAg) lub u osób</p>

	HBeAg-dodatnich, przy czym nie ma podstaw do twierdzenia, iż uzyskane wyniki posiadałyby wyższą wiarygodność od rezultatów uzyskanych w metaanalizie sieciowej z wykorzystaniem metod Bayesowskich, która stanowi uznaną i szeroko wykorzystywaną metodę porównania pośredniego.
Rozdz. 4.3. Tabela 26, strona 57	Zgodnie z danymi PZH średni wiek dorosłych pacjentów z WZW B w momencie diagnozy wynosi 40 lat, w związku z czym przyjęty w analizie 60-letni horyzont czasowy, jest tożsamy z horyzontem dożywotnym przy założeniu, że maksymalny wiek pacjentów nie przekracza 100 lat. Dodatkowo, zgodnie z wynikami analizy, zdyskontowana długość życia pacjentów w modelu wynosi ok. 20 lat, w związku z czym ewentualne wydłużenie horyzontu czasowego w analizie ma najpewniej niewielki wpływ na jej wyniki. Ponadto wszystkie parametry zastosowane w analizie wyznaczono niezależnie od wieku pacjentów, na podstawie najlepszych dostępnych danych.
Rozdz. 4.4. strona 58	Zgodnie z opisem analizy ekonomicznej (rozdz. 2.2, 4) wykorzystany w analizie model został stworzony de novo.
Rozdział 12 (Uwagi do zapisów programu lekowego)	Założenia proponowanego programu lekowego podlegały wcześniejszym konsultacjom i zostały zaaprobowane przez Ministerstwo Zdrowia. Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym pacjenci HBeAg(+) po nieskuteczności pegylowanego interferonu $\alpha 2a$ mają dostęp do terapii przeciwwirusowej o wysokiej skuteczności (tenofowir, entekawir, adefowir), podczas gdy chorzy HBeAg(-) w analogicznej sytuacji rozpoczynają terapię od lamiwudyny. Proponowany projekt programu lekowego dotyczy wyłącznie pacjentów HBeAg(-) i zakłada, że w tej grupie chorych po nieskuteczności pegylowanego interferonu $\alpha 2a$ dopuszczalne byłoby rozpoczynanie terapii od tenofowiru. Oznacza to, iż zapisy projektu programu lekowego w porównaniu z obecnymi uwarunkowaniami refundacyjnymi dążą do zwiększenia dostępności terapii o wysokiej efektywności (tj. tenofowiru) i redukcji stosowania LAM u pacjentów HBeAg(-), a tym samym zmierzają do ujednoczenia praktyki klinicznej u chorych HBeAg(-) oraz HBeAg(+). Tym samym należy uznać, że założenia proponowanego programu są spójne ze stanowiskiem cytowanych ekspertów oraz wytycznymi praktyki klinicznej, które w pierwszej linii leczenia przewlekłego WZW-B rekomendują stosowanie pegylowanego interferonu $\alpha 2a$ lub tenofowiru lub entekawiru.

* 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

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.)

--	--

* 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* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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