

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	AOTM-OT-4351-24/2015
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku MabThera (rytuksymab) w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)

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. 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 AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**UWAGA!** Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

Ewa Grenda, Dyrektor Generalna, Członek Zarządu, Roche Polska Sp. z o.o.

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

Wniosek o objęcie refundacją leku MabThera (rytuksymab) w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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 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.

Członek zarządu Roche Polska Sp. z o.o.

Jestem świadoma/ly odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** .....

27.07.2015

Roche Polska Sp. z o.o.  
  
Ewa Grenda  
Dyrektor Generalny

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.2. str. 30 tabela 9, Strona 80	<p>Mykofenolan mofetylu był rozważany jako alternatywa dla rytuksymabu u chorych po nieskuteczności standardowej terapii indukującej remisję (tzn. cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami). MMF jest terapią, która może być stosowana w celu indukcji remisji, jednak u chorych, u których udowodniono niską aktywność choroby oraz u osób, u których nie występuje ryzyko uszkodzenia narządów. Wskazanie rytuksymabu obejmuje natomiast osoby z chorobą o wysokiej aktywności i z postacią choroby uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia. W związku z powyższym MMF wykluczono z potencjalnych komparatorów dla leku MabThera<sup>®</sup>, ponieważ ma on zastosowanie u innej grupy chorych.</p> <p>Nie odniesiono się w wyborze komparatora do subpopulacji chorych z przeciwwskazaniami do standardowej terapii indukującej remisję, ponieważ populacja stanowi niewielki odsetek analizowanej populacji chorych</p> <p>[[<a href="http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/2d919900425e7f038637c6d8cec31b16/Rituximab_AAV_final_web+summary.pdf?MOD=AJPERES">http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/2d919900425e7f038637c6d8cec31b16/Rituximab_AAV_final_web+summary.pdf?MOD=AJPERES</a>]]. Ponadto, podczas analizy wytycznych i rekomendacji opisano szczegółowo, iż nie istnieje alternatywna technologia dla rytuksymabu w tej subpopulacji chorych. W związku z powyższym nie wspomniano już o tej pomijalnie małej grupie chorych podczas wyboru komparatorów.</p>
Strona 9, 10, 63, 69	<p>Nie uwzględnienie odsetka chorych z przeciwwskazaniami do standardowej terapii indukującej remisję nie będzie miało wpływu na wynik analizy ze względu na zbliżone przeciwwskazania do stosowania dla RTX oraz CYC. Zaznaczyć również należy, że szacowanie liczby chorych z przeciwwskazaniami wpłynęłoby na wzrost niepewności wyniku analizy (nie ma żadnych danych informujących u ilu chorych przeciwwskazania mogą występować łącznie, ile kobiet może opóźnić kwalifikację do programu z uwagi na ciążę, ile kobiet rezygnuje z karmienia piersią w momencie kwalifikacji do programu itp.). Nie uwzględnienie wymienionych przeciwwskazań nie zwiększa niepewności wyniku. Według odnalezionych źródeł subpopulacja chorych z przeciwwskazaniami do stosowania CYC jest niewielka</p> <p>[<a href="http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/2d919900425e7f038637c6d8cec31b16/Rituximab_AAV_final_web+summary.pdf?MOD=AJPERES">http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/2d919900425e7f038637c6d8cec31b16/Rituximab_AAV_final_web+summary.pdf?MOD=AJPERES</a>] i jej nieuwzględnienie nie będzie miało znaczącego wpływu na wynik analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Nie uwzględnienie wymienionych przeciwwskazań nie zwiększa niepewności wyniku.</p>
Strona 64	<p>Model uwzględnia stosunkowo dużą zmienności parametru wejściowego: wiek początkowy chorego z zakresem elastyczności do 68 roku życia, przy wieku podstawowym równym 53 lata. Przyjęto, że testowanie wyższych wartości nie będzie wносиło żadnej wartości merytorycznej do wnioskowania na temat opłacalności leku. W przypadku chęci uwzględnienia wyższej wartości początkowego wieku chorych, należy zmodyfikować formuły w zakresach: P17:P69 oraz R17:R60 (przekleić formuły odpowiednio z komórek P69 oraz R61) w arkuszu o nazwie „Analiza przeżycia”.</p>

Strona 64	Model przyjmuje długość cyklu równą pół roku, co zostało uzasadnione w treści raportu. Nie istniały żadne przesłanki ku temu by uwzględniać alternatywne wielkości, stąd model nie jest elastyczny w zakresie zmiany wielkości tego parametru.
Strona 64	Cykl zerowy jest okresem startowym w modelu. W cyklu pierwszym przyjęto prawdopodobieństwo odpowiadające brakowi remisji, natomiast w cyklu drugim prawdopodobieństwo nawrotu, jak po 6 miesiącu terapii. Jest to rozwiązanie konsekwentne wykonane dla wszystkich terapii lekowych. Przesunięcie modelowania o jeden cykl jest rozwiązaniem czysto technicznym i nie ma wpływu na wyniki analizy.
Strona 64	Przedstawiony model pokazuje przebieg procesu chorobowego jedynie w uproszczony sposób. Wyciąganie wniosków na podstawie grupy chorych przechodzących do stanu choroby niekontrolowana w początkowych cyklach analizy nie ma żadnej wartości merytorycznej. Celem modelu jest pokazanie uśrednionego wyniku chorego.
Strona 64	Na podstawie publikacji <i>Miloslavsky 2013</i> stwierdzono, że spośród 51 chorych w ramieniu RTX oraz 50 chorych w ramieniu CYC ustabilizowaną chorobę w pierwszym miesiącu po randomizacji miało odpowiednio 46 i 49 chorych (wobec tego chorobę niestabilną 5 chorych w ramieniu RTX oraz 1 chory w ramieniu CYC). Autorzy badania nie wskazywali na istotność statystyczną pomiędzy grupami chorych. Wobec tego przyjęto w modelu, iż odsetek chorych z chorobą niekontrolowaną jest taki sam w obu ramionach. W świetle wyników z randomizowanego badania <i>RAVE</i> , które wskazują, że RTX+GKS jest skuteczniejszy od CYC+GKS przyjęte założenie nie powinno budzić wątpliwości.
Strona 64	Zaznaczono w raporcie, iż wyznaczenie kosztów BSC jest ograniczeniem analizy. W związku z nieodnalezieniem wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u chorych, którzy wyczerpali możliwość leczenia indukcyjnego zarówno RTX i CYC, przyjęto, że otrzymują oni BSC. Podejście takie zalecano w ocenie technologii medycznej rytuksymab weryfikowanej przez NICE. Określenie poszczególnych kategorii kosztowych wchodzących w skład BSC wykonano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Uwzględniono, że chorzy otrzymują prednizon w dawce indukcyjnej oraz odbywają raz w miesiącu wizyty w poradni medycyny paliatywnej.
Strona 64	W analizie zaznaczono, iż maksymalna skumulowana dawka CYC wynosi 30 g. W ograniczeniach wskazano przyjęte w analizie założenia. Zaleca się, by dawka skumulowana tej substancji nie przekroczyła 20-30 gramów, co odpowiada 1 lub 2 cyklom leczenia indukcyjnego. W analizie uwzględniono, że chorzy mogą otrzymać tylko jeden cykl CYC, co wynika z faktu, że musieli otrzymać przynajmniej jeden cykl standardowego leczenia indukcyjnego, aby kwalifikować się do leczenia rytuksymabem.
Strona 64	Przyjęcie prawdopodobieństwa nawrotu po 24 miesiącu i później na poziomie tego wskaźnika po 18 miesiącach jest założeniem uproszczającym, ze względu na brak danych w dłuższym okresie. Ze względu na to, iż po 18 miesiącach nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy częstością ciężkich nawrotów u chorych leczonych RTX+GKS oraz u chorych leczonych CYC+GKS, założenie to wydaje się być zasadne.
Strona 64, 70	Parametry dotyczące masy i powierzchni ciała zostały uwzględnione zarówno w ramieniu CYC jak i w ramieniu RTX oraz zostały przetestowane

	w analizie wrażliwości. Nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy.
Rozdział 4.5.4	Zgodnie w <i>Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)</i> oraz <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> , horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Wobec powyższego, budzi zdziwienie testowany przez analityków horyzont czasowy równy 1,5 roku.
Strona 69	Stabilizacja rynku nastąpi w uwzględnionym horyzoncie czasowym. Oprócz wymienionych w raporcie argumentów przemawiających za takim rozwojem sytuacji RTX dostępny będzie w Programie lekowym, gdzie mamy do czynienia ze ścisłą kontrolą i nadzorem. Wobec tego stabilizacja rynku nastąpić powinna w okresie 2 lat.
Strona 69	Uwzględnienie w analizie BIA komparatora CYC i.v. nie jest zgodne z uwzględnionym w analizie ekonomicznej i analizie klinicznej CYC p.o., ale nie jest również niepoprawne. W związku ze stanowiskiem klinicystów, wedle którego w polskiej praktyce klinicznej stosowany jest cyklofosfamid i.v. (dalej CYC i.v.) w indukcji remisji, w analizie BIA uwzględniono, iż 100% chorych stosuje CYC i.v. (będzie to odpowiadać realnemu zużyciu leku i realnym wydatkom płatnika). Ograniczeniem tego porównania jest brak danych dotyczących skuteczności dla CYC i.v., dlatego analizę wykonano przy założeniu, że skuteczność i bezpieczeństwo CYC i.v. są takie same jak cyklofosfamidu podawanego doustnie ( <i>Sharma 2012</i> ). Dodatkowo zgodnie z wytycznymi NHS-NUH z 2013 r. jako standardowa terapia w indukcji remisji wskazywany jest cyklofosfamid i.v. lub p.o., a wybór drogi podania zależy m.in. od: dostępności infrastruktury/zespołu pielęgniarstwa, charakterystyki chorych, tj. z uwzględnieniem prawdopodobieństwa przestrzegania zaleceń przez chorego oraz wykorzystania tego leku przez oddział.
Strona 70	Uwzględnienie dorosłych chorych powyżej 19 r. ż. nie ma istotnego wpływu na szacowanie populacji docelowej chorych. Potwierdzają to obliczenia analityków Agencji AOTMIT.
Strona 70	W raporcie przyjęto odpowiednie założenia dotyczące stosowania leków w terapii podtrzymującej ( <i>Lembicz 2014</i> ), ponieważ raport został wykonany przed uzgodnieniem ostatecznej wersji programu lekowego (zmiany na etapie konsultacji nie mogły być przedmiotem analizy). Przyjęte w analizie rozwiązanie nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.
Strona 70	W scenariuszu istniejącym, w podziale rynku uwzględniono u części chorych (nieodpowiadających na leczenie CYC) najlepsze leczenie wspomagające, ze względu na brak innych opcji terapeutycznych. W celu indukcji remisji w dokumentach wszystkich odnalezionych organizacji zalecany jest <b>cyklofosfamid w połączeniu z glikokortykosteroidami</b> i jest on uznawany za standard leczenia. Analiza zagranicznych wytycznych ( <i>The British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology 2014, National Health Service – Nottingham University Hospitals NHS Trust 2013, The Japanese Circulation Society 2011</i> oraz <i>European League Against Rheumatism 2009</i> ) i publikacji polskich specjalistów (m.in. E. Wiatr, W. Tłustochowicz, J. Matuszkiewicz-

	<p>Rowińska) pozwala wnioskować, że w indukcji remisji standardem postępowania jest cyklofosfamid (CYC) wraz z glikokortykosteroidami (GKS), stosowany także w indukcji kolejnych remisji. Terapie inne niż cyklofosfamid i rytuksymab (RTX), czyli mykofenolan mofetylu (MMF), metotreksat (MTX), immunoglobuliny i inne wymieniane w odnalezionych dokumentach wskazywane są w leczeniu chorych, kiedy aktywność choroby jest <u>niska</u>.</p> <p>Przyjęty odsetek chorych stosujących BSC testowano w analizie wrażliwości. Nie miał on znaczącego wpływu na wyniki analizy.</p>
--	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

<sup>6</sup> 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.

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

