

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.28.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „ Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5) ”

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 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:

MICHAŁ OPJCALIŁ

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 upublicznionym 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. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 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 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 wiązą 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.

PETKOMOCNIK ALEXION EUROPE SAS

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK!

03/11/2016

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<u>Rozdz. 4.1.3.2,</u> <u>str. 20</u>	<p>Alexion pragnie zwrócić uwagę, że program badań klinicznych dla ekulizumabu jest niezwykle spójny i konsekwentny. Program był międzynarodowy i wielośrodkowy. Był poprzedzony badaniem pilotażowym, dwoma z przedłużonymi obserwacjami badania pilotażowego, i finalnie opierał się na dużym (w stosunku do standardów w chorobach ultra-sierocych) randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo (badanie TRIUMPH). Dodatkowo program badań obejmował ocenę bezpieczeństwa i skuteczności w badaniu prowadzonym bez zaślepienia (badanie SHEPHERD) oraz połączoną ocenę przedłużonych obserwacji, w którym 192 chorych z 195 chorych włączonych do badań pierwotnych kontynuowało stałe leczenie ekulizumabem (Hill 2005a; Hillmen 2006; Brodsky 2008; Szer 2012). Powyższe badania pokazują, że poprzez zmniejszenie hemolizy wewnątrznaczyniowej mediowanej układem dopełniacza u 100% pacjentów dorosłych z PNH, ekulizumab prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości epizodów zakrzepowych (92%, $p < 0,0001$) w porównaniu do tego samego okresu przed leczeniem ekulizumabem), poprawia czynność nerek (sześciokrotnie w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą), zmniejsza ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego (50% spadek w porównaniu z kontrolą placebo, $p < 0,001$), powoduje zmniejszenie zmęczenia, niedokrwistości i bólu. Stosowanie ekulizumabu poprawia również jakość życia u pacjentów z PNH w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (Hill 2005b; Hill 2010; Hill 2008; Hillmen 2007; Hillmen 2010; Hillmen 2006). W szczególności, poprzez hamowanie hemolitycznej aktywności dopełniacza i związanej z nią czynnikami ryzyka chorób współistniejących i śmiertelności; ekulizumab u pacjentów z PNH bezpośrednio i istotnie wydłuża życie w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli leczeni ekulizumabem. (Brodsky 2010; Kelly 2011). Znacząca poprawa kliniczna pacjentów leczonych ekulizumabem została również potwierdzona w ostatnio opublikowanym badaniu, w którym retrospektywnie oceniono całkowity czas przeżycia po 6 latach stosowania ekulizumabu u 123 pacjentów leczonych po 2005 roku i 191 chorych z historycznej grupy kontrolnej. Wyniki wskazują, że całkowity czas przeżycia wynosił 92% (95%CI: 87%-98%), w grupie ekulizumabu w porównaniu z 68% (95% CI: 60 do 76) w historycznej grupie kontrolnej chorych nieleczonych (Loschi 2016). Obserwowana wysoka skuteczność ekulizumabu w badaniach klinicznych została potwierdzona w praktyce klinicznej (tj. w Rejestrze). Dane od 189 pacjentów z Rejestru PNH wskazują na korzyści ekulizumabu nad standardową opieką (bez leku ekulizumab).</p>



	<p>Stosowanie ekulizumabu wiązało się ze znacznym zmniejszeniem wewnątrznaczyniowej hemolizy mierzonej spadkiem LDH, który powrócił do normy lub był w okolicy wartości prawidłowych u większości pacjentów leczonych ekulizumabem.</p> <p>Porównując dane do grupy nieleczonej ekulizumabem, u chorych stosujących lek nastąpiła istotna klinicznie redukcja zmęczenia (mierzona kwestionariuszem FACIT i EORTC QLQC30) oraz znaczna poprawa jakości życia pacjentów. Co ważne, poprawę zmęczenia osiągnięto nawet u osób z utrzymującą się niedokrwistością. W istocie, pacjenci leczeni ekulizumabem w ciągu 6 miesięcy odczuwali mniejsze zmęczenie i większą niedokrwistość niż chorzy, którzy nie byli leczeni ekulizumabem. Powyższa obserwacja jest potwierdzeniem, że kontrola wewnątrznaczyniowej hemolizy jest niezbędna w poprawie objawów u pacjentów z PNH.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 20</p>	<p>Przeżycie całkowite</p> <p>Należy zaznaczyć, że w badaniu Kelly 2011 stwierdza, że "Przeżycie 30 pacjentów z PNH oceniane w latach 1997 i 2004, którzy spełnili kryteria leczenia ekulizumabu porównywano także z grupą nieleczonych chorych. Wartość p uzyskana dla modelu Coxa zależnego do czasu wyniosła jest 0,030 z HR na poziomie 0,21 (95%CI: 0,05-0,88), co wskazuje, że ryzyko zgonu jest znacznie zmniejszone w grupie leczonej ekulizumabem. 5-letnie przeżycie u tych pacjentów wynosi 66,8% (95%CI: 41,4% - 85,1%), i jest znacznie gorsze niż odsetek przeżyć 5 letnich dla pacjentów leczonych ekulizumabem - 95,5% (95%CI: 87,6 % -98,5%). To badanie wraz z danymi z prowadzonego Rejestru potwierdzają korzystny wpływ ekulizumab na przeżycie całkowite pacjentów z PNH, w porównaniu do tych, którzy nie są leczeniu ekulizumabem.</p> <p>Długość terapii</p> <p>Analiza Weryfikacyjna obejmowała komentarz odnośnie braku precyzyjnych danych, dotyczących utrzymywania się efektu leczenia ekulizumabem oraz wpływu przerwania leczenia ekulizumabem. W Charakterystyce Produktu Leczniczego jest zapis, który wskazuje, że zaleca się stosowanie produktu Soliris przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Rozdz. 6.3.1, str. 38</p>	<p>Należy podkreślić, że przyjęte założenie nie wynika z zapisów programu lekowego. Jest rozwiązaniem technicznym, które uwzględnia sukcesywne rozpoczynanie leczenia przez chorych w ciągu danego roku. Jednoczesowe rozpoczynanie leczenia przez wszystkich chorych w pierwszym dniu pierwszego miesiąca refundacji, jest założeniem nierealistycznym ze względu na organizacyjne i techniczne uwarunkowania. Po opublikowaniu listy refundacyjnej zostanie wdrożonych kilka procedur: przygotowanie dokumentów przez NFZ, wybór ośrodków, w których leczenie będzie dostępne, organizacja postępowania przetargowego, a wszystko razem wspomniane powyżej, będzie ograniczać możliwość rozpoczęcia leczenia od</p>



	<p>pierwszego dnia od opublikowania wykazu leków refundowanych.</p> <p>Sposób kalkulacji jest zatem standardową praktyką, która zakłada, że przeciętny pacjent otrzymuje leczenie tylko za część roku, w którym rozpoczyna terapię lub ją przerywa. W analizie zostało założone, że rozkład prawdopodobieństwa rozpoczęcia i przerywa terapii jest jednostajny, co powoduje, że oczekiwany czasie stosowania ekulizumabu wynosi 6 miesięcy.</p>
Tabela 26, str. 46	<p>Istnieje tylko kilka rekomendacji wskazanych w raporcie HTA, które nie rekomendują refundacji ekulizumabu w PNH. Należy jednak podkreślić, że pomimo tych negatywnych rekomendacji agencji HTA, ekulizumab nadal jest powszechnie obecny na tych rynkach i jest refundowany ze środków publicznych w Australii, Kanadzie, Irlandii, Holandii i Szkocji.</p>

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

3. 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 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

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

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