

**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>	OT.4351.29.2016
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „ <b>Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)</b> ”

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:**

MICHAŁ OPUCHLIK

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

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 upubliczniętym 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 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.

PEENOMOCNIK ALEXION EUROPE SAS

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

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

03/11/2016



<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.7.3.2, str. 29	<p>Alexion pragnie zwrócić uwagę, na fakt, że badanie C11-003 jest będącą w toku, długoterminową kontynuacją badań, w którym obserwowani są m.in. pacjenci (87), którzy byli leczeni z ekulizumabem w jednym z pięciu badań klinicznych: C08-002; C08-003; C10-003; C10-004; i C09-001r. W badanie C11-003 bierze udział 76 pacjentów z ciągłym leczeniem i 39 pacjentów z przerwami w leczeniu. Badanie to wyraźnie wskazuje na długotrwałą skuteczność leczenia ekulizumabem.</p> <p>Z badania Menne wsp. 2015 wynika, że w trakcie długookresowej obserwacji częstość zdarzeń TMA jest znacznie niższa u pacjentów leczonych ekulizumabem, w porównaniu do tych, którzy przerywają leczenie. Podczas odstawieniu ekulizumabu, obserwowany jest stopniowy wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń TMA w porównaniu do ciągłego leczenia ekulizumabem. Fakty te wzmacniają zapisy ChPL, w których ekulizumab jest zalecany do długotrwałego leczenia w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań TMA u pacjentów z aHUS. (Menne, Delmas, Rondeau, et al ASN Kidney Week 2015)</p> <p>Publikacja Pape i wsp. 2016, dotycząca pediatrycznej populacji (n = 39) z badania C11- 003, podaje, że mediana czasu trwania obserwacji, wliczając wymienione wcześniej pierwotne badania, wynosi 60,8 miesięcy (9,9 - 90,9). Dane z tej ponad 5 letniej obserwacji leczenia pokazują, że poprawa funkcji nerek, która wystąpiła po inicjacji leczenia ekulizumabem jest utrzymana w ciągłego całego leczenia podtrzymującego. Ponadto, w populacji pacjentów, którzy przegrali leczenie ekulizumabem obserwowano 3,9 - 5,8-krotnie wyższe ryzyko zdarzeń TMA w porównaniu do pacjentów, którzy kontynuowali terapię. (Pape, Mix, Wang et al IPNA 2016)</p>
Rozdział 3.7.4, str. 30	<p>Dotyczy uwagi analityków AOTMiT <i>„Brak badań eksperymentalnych oceniających skuteczność BSC w leczeniu aHUS nie jest wystarczającym uzasadnieniem, gdyż istnieją badania z niższego poziomu metodologicznego (np. dane z rejestrów). Dodatkowo podmiot odpowiedzialny (Alexion Europe SAS) uwzględnił wspomniane dowody w trakcie postępowań refundacyjnych przeprowadzanych w innych krajach.”</i></p> <p>Należy zauważyć, że leczenie podtrzymujące nie może być prawdziwym komparatorem, ponieważ jest niespecyficzne, niezarejestrowane lub niewskazane w leczeniu aHUS. Ze względu na brak dowodów skuteczności płynących z kontrolowanych badań klinicznych jest ono stosowane tylko w kontekście historycznym (PE/PI) i stanowią one tylko leczenie ratujące (np. dializa lub przeszczep w celu przywrócenia funkcji nerek).</p>
Tabela 21, str. 45	<p>Dotyczy uwagi analityków AOTMiT: <i>„W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych.”</i></p> <p>Należy podkreślić, że aHUS jest ultra-rzadką chorobą stąd precyzyjne</p>

	<p>dane dotyczące użyteczności stanów nie są dostępne. W analizie wykorzystano zestaw najlepszych dostępnych danych. Należy również podkreślić, że wartości użyteczności zdrowia były testowane w analizie wrażliwości, stąd należy uznać, że niepewność tych danych została należycie uwzględniona w analizie.</p>
<p>Tabela 27, str. 50</p>	<p>Dotyczy uwagi analityków AOTMiT: „<i>We wniosku wskazano mniejszy roczny poziom dostaw leku niż to wynika z oszacowań w modelu finansowym (o ok 17% w I roku i 11% w II roku w wariacie podstawowym).</i>”</p> <p>Informujemy, że stwierdzono błąd w obliczeniach analizy wpływu na budżet i został on skorygowany, a właściwe ilości zostały dostarczone wraz z odpowiedzią firmy Alexion na pismo dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA z dnia 3 października 2016.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, str. 50</p>	<p>Dotyczy uwagi analityków AOTMiT: „<i>Niepewne były również niektóre założenia. W analizie przyjęto, że nowi pacjenci będą włączani do programu lekowego sukcesywnie, więc będą przyjmować ekulizumab tylko przez pół roku (dotyczy to zarówno pierwszego, jak i drugiego roku). O ile takie podejście jest prawdopodobne w kolejnych latach finansowania programu, o tyle wydaje się, że w pierwszym roku jego funkcjonowania zdiagnozowani chorzy, kwalifikujący się do tego leczenia będą włączani szybciej (zaraz po jego uruchomieniu). Podejście przyjęte w analizie wnioskodawcy nie jest konserwatywne z punktu widzenia interwencji i może zaniżyć zużycie leku.</i>”</p> <p>Należy podkreślić, że przyjęte założenie nie jest wynikiem postanowień programu lekowego. Jest to rozwiązanie techniczne odzwierciedlające stopniowe rozpoczynanie leczenia przez pacjentów w danym roku. Jednoczesne rozpoczęcia leczenia u wszystkich pacjentów w 1 dniu 1 miesiąca refundacji leku jest nierealne z powodu uwarunkowań organizacyjnych i technicznych. Po opublikowaniu listy refundacyjnej konieczne jest przeprowadzenie szeregu procedur warunkujących dostęp do leczenia w tym m.in.: przygotowanie dokumentacji przez NFZ, wybór szpitali mających zapewnić leczenie pacjentom, przeprowadzenie postępowań przetargowych przez wybrane szpitale. Wszystkie te wymienione procedury, o których wspomniano powyżej, nie pozwalają na rozpoczęcie leczenia od 1 dnia istnienia programu. Jest zatem standardową praktyką, aby zakładać, że przeciętny pacjent otrzymuje leczenie tylko przez część roku, w którym następuje inicjacja leczenia. W analizie przyjęto równomierny rozkład prawdopodobieństwa rozpoczęcia leczenia dla danego pacjenta, co skutkuje 6 miesięcznym okresem leczenia dla pacjentów, u których włączane jest leczenie..</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że Konsultant Regionalny (Prof. dr hab. N. Med. Marcin Tkaczyk) określił docelową liczebność populacji podając estymację „na wrzesień 2016” czyli rok później niż estymacje w złożonej dokumentacji, stąd w naszej opinii liczebności pacjentów w złożonej dokumentacji są nadal wiarygodne nawet jeżeli jest inna kalendarzacja.</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

<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.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<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.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

<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.

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

<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.