

**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.4350.4.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku <b>Enstilar (calcipotriolum + betamethasonum)</b> we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.

*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:** Małgorzata Domżał-Bocheńska

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

**Wniosek o objęcie refundacją leku Enstilar (calcipotriolum + betamethasonum) we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.**

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016, poz. 1793 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016., poz. 1793 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 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., Nr 164, poz. 1793 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.

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI** ..... 19.04.2017 *AKROGENE*

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
str. 14, str. 38 (ostatni punkt), str. 41 (tab. 18)	<p>Interpretacja niektórych wyników, w szczególności wyników pierwszorzędowych punktów końcowych badania PSO-ABLE i Koo 2016, przez analityków Agencji nie jest w pełni obiektywna.</p> <p>W AWA, dla pierwszorzędowego punktu końcowego: odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, przedstawiono jedyny nieistotny statystycznie wynik badania PSO-ABLE dla 12-tygodniowego okresu terapii, uwzględniający wyłącznie obserwowane przypadki.</p> <p>Nie przedstawiono natomiast wyniku analizy tego samego punktu końcowego, w ramach której w przypadku utraconych danych autorzy badania zastosowali metodę <i>multiple imputation</i>, a który to wynik wskazał na znamienne przewagę preparatu Enstilar nad Daivobet żel (OR=1,54; 95%CI: 1,01; 2,34; p=0,042).</p> <p>Nie przedstawiono również wyniku dla 4-tygodniowego i 8-tygodniowego okresu leczenia, (odpowiednio dla piany i żelu), które to okresy zgodne są ze schematem leczenia zaakceptowanym przy dopuszczeniu tych leków do obrotu (por. Charakterystyka Produktu Leczniczego). W tym przypadku wynik jest statystycznie istotny a szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących Enstilar jest ponad dwukrotnie większa od tej szansy w grupie żelu: OR = 2,16 (95% CI: 1,38; 3,41), p&lt;0,001; NNT=6 (95% CI: 4; 15)</p> <p>Sposób analizy danych z badania PSO-ABLE przez autorów AKL, a w szczególności wyników analizowanych przez autorów badania metodą <i>multiple imputation</i>, został wyjaśniony na etapie ustosunkowywania się do niezgodności względem minimalnych wymagań, określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, wskazanych przez analityków Agencji. Ponadto metody syntezy danych opisano na stronie 21 AKL.</p> <p>Podobnie w przypadku wyników badania Koo 2016 dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w ocenie badacza) w AWA przedstawiono wyłącznie wynik własnej analizy autorów AKL, który wskazał brak znamiennej różnicy między grupami (p=0,054). Nie przedstawiono natomiast wyniku autorów badania metodą Cochran-Mantel-Haenszel skorygowaną o połączone ośrodki (ang. <i>pooled center</i>), który to wynik wskazał na znamienne przewagę preparatu Enstilar nad Daivobet maść (OR=1,7; 1,1; 2,8; p=0,025). Wykorzystana przez autorów badania Koo 2016 metoda statystyczna była przyjęta w Planie analizy statystycznej danych z badania (ang. <i>Statistical Analysis Plan</i>), została zweryfikowana przez niezależną kontrolę jakości statystycznej i należy ją traktować jako metodę wiarygodną.</p>
str. 14/15 (spełnieni e)	W AWA nie ustosunkowano się do danych o wyższości nośnika w postaci piany nad nośnikiem w postaci żelu, które przesłano Agencji na etapie wyjaśniania niezgodności względem minimalnych wymagań, określonych

warunków w utworzeniu a oddzielnej grupy limitowej)	<p>w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.</p> <p>Jak wskazano w powyższym piśmie efektywniejsze działanie preparatu Enstilar w postaci piany opiera się na zjawisku supersaturacji. Supersaturacja to metoda fizykochemiczna, której zaletą jest zwiększenie penetracji leku bez niekorzystnego oddziaływania na naskórek. Przedstawiono również wyniki badania Lind 2016, w którym wykazano że większa ilość kalcyptriolu i betametazonu z przesyconego roztworu w postaci piany dyfunduje do wnętrza skóry w porównaniu z kalcyptriolem/betametazonem w postaci maści. Ponadto zwiększona penetracja kalcyptriol/betametazonu z piany zwiększa biodostępność substancji aktywnych w ludzkiej skórze co przekłada się na lepszy efekt terapeutyczny leku Enstilar w porównaniu z innymi postaciami farmaceutycznymi kalcyptriolu/betametazonu dostępnymi na rynku. Co więcej w badaniu PSO-ABLE wykazano większą korzyść ze stosowania preparatu Enstilar w porównaniu z Daivobet żel pod względem ocenianych punktów końcowych. Brak uzyskania istotności statystycznej wyników niektórych punktów drugorzędowych może wynikać z braku mocy statystycznej (która w badaniach klinicznych jest zapewniana dla pierwszorzędowych punktów końcowych). Dlatego też zdaniem firmy LEO Pharma istnieją silne argumenty za umieszczeniem produktu Enstilar w oddzielnej grupie limitowej zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt. 1 Ustawy refundacyjnej.</p>
str 66 (tab. 39) dotyczy rekomendacji AWMSG dla leku Enstilar	<p>Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie AWMSG Enstilar nie został objęty oceną AWMSG ze względu na spełnienie jednego lub kilku kryteriów wyłączenia leku z oceny AWMSG, co nie jest równoznaczne z negatywną rekomendacją refundacyjną, na którą wskazano w AWA. Przyczyny wkluczenia leku z oceny AWMSG można znaleźć na stronie: <a href="http://www.awmsg.org/docs/awmsg/appraisaldocs/inforandforms/AWMSG%20exclusion%20criteria.pdf">http://www.awmsg.org/docs/awmsg/appraisaldocs/inforandforms/AWMSG%20exclusion%20criteria.pdf</a>. W przypadku, gdy lek znajduje się na liście leków wykluczonych z oceny AWMSG (ang. <i>Medicines excluded by AWMSG</i>) do zadań komisji zdrowia (ang. <i>Health Boards</i>) należy rozważyć czy leki znajdujące się na liście nieobjętych oceną AWMSG są odpowiednie do włączenia do lokalnych list leków objętych refundacją (ang. <i>local formulary</i>).</p> <p>Ponadto warto nadmienić, że lek Enstilar uzyskał pozytywną decyzję refundacyjną szwedzkiej agencji TLV (szw. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket).</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
---	-------

<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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)


\* 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>

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