



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.3.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Synagis (Paliwizumab) w ramach programu lekowego: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”.

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:Roman Markowski

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Synagis (Paliwizumab) w ramach programu lekowego:
„Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
-dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016, poz. 1793 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 2016, poz. 1793 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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 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., 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.

....Pracownik Wnioskodawcy, AbbVie Polska Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 9 listopada 2017 r. 

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 4.1.1, Str. 32, Tabela 11</p> <p>Rozdz. 4.1.4, Str. 39, Komentarz analityka Agencji 1 i 2, Rozdz. 4.3. Akapit 2 i 3, Rozdz. 13, Str. 91, uwaga do APD</p>	<p>Analiza HTA w tym analiza kliniczna, którą przedłożono do MZ i AOTMiT została przygotowana dla całej populacji, którą obejmował swoimi zapisami proponowany projekt programu lekowego.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny we wniosku refundacyjnym złożonym dnia 26.10.2016 r. (data wpływu do MZ: 28.10.2016 r., nr pisma przewodniego 301053276) mając na celu zapewnienie ciągłości refundacyjnej paliwizumabu w przedłożonej analizie HTA uwzględnił także populację dotychczas finansowaną ze środków publicznych, co wynikało z faktu iż z dniem 1.07.2017 roku ulegała wygaśnięciu decyzja refundacyjna.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe okoliczności przedłożona analiza kliniczna odpowiadała populacji docelowej z wniosku refundacyjnego oraz złożonego projektu programu lekowego.</p> <p>W międzyczasie doszło do przedłużenia decyzji refundacyjnej na kolejny okres, przy czym przy zgodzie z obowiązującym stanem prawnym analizy HTA powinny być aktualne na dzień złożenia wniosku.</p> <p>Niezależnie od powyższych okoliczności formalno-prawnych, warto podkreślić, że istnieją dane kliniczne odnośnie skuteczności paliwizumabu w populacji dzieci dotychczas nie objętych finansowaniem (28 tyg. 1 dzień do 32 tyg. bez BPD), a stanowiących przedmiot wniosku.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej analizy w podgrupach w głównym badaniu klinicznym IMPact-RSV (badanie uznane przez analityków Agencji za wiarygodne wewnętrznie i zewnętrznie) dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim jest hospitalizacja z powodu RSV w zależności od wieku ciążowego dziecka wskazują, na istotną statystycznie przewagę profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu w porównaniu z jej brakiem w grupie wiekowej obejmującej dzieci w wieku ciążowym 28 tyg. + 0 dni do 31 tyg. + 6 dni (co odpowiada zapisowi 28-31) bez BPD ($p < 0,05$).</p> <p>Skuteczność paliwizumabu w populacji dotychczas nie objętej finansowaniem ze środków publicznych potwierdzają także wyniki badania obserwacyjnego Pedraz 2003, gdzie przewagę profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu nad jej brakiem wykazano w każdej analizowanej grupie wiekowej ≤ 32 tyg. ciąży bez względu na obecność BDP. Dodatkowo należy zaznaczyć, że żaden z powołanych przez Agencję ekspertów klinicznych nie miał wątpliwości co do skuteczności i co za tym idzie słuszności finansowania paliwizumabu w proponowanej populacji docelowej (obejmującej także dzieci, u których dotychczas lek nie był finansowany).</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2.</p>	<p>W głównym badaniu klinicznym dla paliwizumabu – IMPact RSV</p>

<p>Strona 38, Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT, pkt.3</p>	<p>ocenianym pierwszorzędowym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu zakażeń RSV. Hospitalizacja (niezależnie od przyczyny) powszechnie uznawana jest za istotny klinicznie punkt końcowy co potwierdzają liczne doniesienia naukowe.[1–3] Zatem nieprawdą jest stwierdzenie użyte przez analityka Agencji, iż hospitalizacja z powodu zakażenia RSV jest surogatem.</p>
<p>Rozdz. 3.1.2.3, Str. 16, Akapit 1 Rozdz. 8, Str. 80, Tabela 46, Rozdz. 13, Str. 91, uwaga do APD</p>	<p>Uwagi odnoszące się do braku powiązania definicji populacji docelowej z kodami ICD-10 należy uznać za błąd pisarski. Podmiot odpowiedzialny prześle do MZ stosowne pismo z wnioskiem o korektę. Po wprowadzeniu korekty definicja populacji docelowej wraz z kodami ICD-10 przyjmie następujące brzmienie (kolorem czerwonym wyróżniono brakujący kod ICD-10):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy którzy: <ol style="list-style-type: none"> a) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> i. wiek ciążowy ≤ 28 tygodni (ICD-10 P07.2, P07.3) lub ii. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1). b) w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium: <ol style="list-style-type: none"> i. wiek ciążowy 29 - 32 tygodni (ICD-10 P07.3)
<p>Rozdz. 5.2.3., Str. 61, Akapit 3 Rozdz. 5.3., Str. 62, Tabela 31 Rozdz. 5.3.1., Str. 63, Akapit 5 Rozdz. 5.3.2., Str. 64, Akapit 5 Rozdz. 5.4., Str. 67, Akapit 6 Rozdz. 11, str. 87, Akapit 6</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono do analizy jedynie publikację Greenough 2004; w zdecydowanej większości w pozostałych (poddanych ocenie na etapie pełnych tekstów) analizach korzystano z wartości użyteczności z badania Greenough 2004. Jak zaznaczono w analizie, wartości użyteczności z publikacji Greenough 2004, uzyskane za pomocą kwestionariusza HUI-3, zostały wykorzystane jedynie w analizie wrażliwości. Należy zaznaczyć, iż podejście wykorzystane w analizie było również przyjmowane w innych analizach ekonomicznych dotyczących zakażeń RSV.</p>
<p>Rozdz. 5.3., Str. 62, Tabela 31 Rozdz. 5.3.1., Str.63, Akapit 3 Rozdz. 5.3.4., Str. 66, Akapit 3 Rozdz. 5.4., Str. 68, Akapit 2 Rozdz. 11, str. 87, Akapit 7 Rozdz. 13, Str. 91, Uwaga do Analizy</p>	<p>Różnice w skuteczności stosowania paliwizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki RSV przekładają się na różnice w kosztach leczenia powikłań, a także w przeżywalności pacjentów oraz jakości ich życia. W związku z tym nie jest uzasadnione testowanie horyzontu czasowego innego niż dożywnotni.</p>

ekonomicznej	
Rozdz. 5.3.1., Str. 63, Akapit 2 Rozdz. 5.4., Str. 67, Akapit 2	Za właściwy należy uznać opis analizy. W przesłanym pliku obliczeniowym umieszczono poprawny schemat modelu.
Rozdz. 5.3.2., Str. 63, Akapit 4	Należy zaznaczyć, iż analiza została przeprowadzona w oparciu o najdokładniejsze dostępne dane. Autorzy analizy nie mieli dostępu do danych NFZ przywoływanych przez analityka Agencji (nie są to dane publicznie dostępne).
Rozdz. 5.3.2., Str. 64, Akapit 8 Rozdz. 5.3.4., Str. 66, Akapit 2 Rozdz. 5.4., Str. 67, Akapit 4 Rozdz. 11, str. 87, Akapit 5	Nie zostały przedstawione powody, dla których analitycy Agencji uznali, iż przedstawione przez wnioskodawcę obliczenia nie zostały wykonane prawidłowo. W większości włączonych do analizy publikacji, w których oceniano śmiertelność zarówno wcześniaków, jak i dzieci z BPD/CLD, raportowano wyższe ryzyko zgonu u pacjentów z BPD niż u wcześniaków. Ponadto nie w każdej uwzględnionej publikacji oceniono ryzyko zgonu w obu analizowanych grupach dzieci, bądź nie było możliwości jednoznacznego określenia tych wielkości. W związku z powyższym do dalszej analizy przyjęto średnią śmiertelność oszacowaną łącznie dla wcześniaków i dzieci z BPD, wynoszącą 5,26%.
Rozdz. 5.3.2., Str. 64, Akapit 10 Rozdz. 5.4., Str. 67, Akapit 5	Przeprowadzono weryfikację poprawności wykonania modelu – model nie zwraca błędów, jest możliwość przyjęcia wartości zerowej dla wymienionego parametru oraz otrzymania wartości ICUR (w żadnej z przeprowadzanych prób poprawności wykonania modelu nie otrzymano wartości ICUR przekraczającej 38 mln zł/QALY)
Rozdz. 5.3.2., Str. 64, Akapit 11 Rozdz. 5.3.4., Str. 65, Akapit 2 Rozdz. 6.3.1., Str. 75, Akapit 4	W analizie wykorzystano dane rzeczywiste (wypis ze szpitala). Należy przyjąć, iż świadczeniodawcy stosują się do polskich praktyk dotyczących włączania do profilaktyki, stąd też uwzględnienie danych rzeczywistych należy uznać za prawidłowe. Dodatkowo przyjęta w analizie masa ciała wynosząca 1,9 kg mieści się w zakresie przedstawionym w przywołanej publikacji Borszewska-Kornacka 2012 (1,8 kg-2,1kg). Dane NFZ na które powołuje się analityk Agencji nie są danymi powszechnie dostępnymi stąd nie zostały uwzględnione w analizie.
Rozdz. 6.3.1., Str. 75, Akapit 7 Rozdz. 6.4., Str. 78, Akapit 2 Rozdz. 11, str. 87, Akapit 9	Dane NFZ na które powołuje się analityk Agencji nie są danymi powszechnie dostępnymi stąd nie zostały wykorzystane w analizie. Mając na uwadze stwierdzenie analityka Agencji, różny sposób kalkulacji liczebności populacji (liczebność przyjęta w analizie vs dane NFZ) utrudnia porównanie obliczeń wnioskodawcy z danymi NFZ.
Rozdz. 13, Str. 91, Uwaga do Analizy ekonomicznej	W opisie analizy, w rozdziale 2.11 „Korekta połowy cyklu” została zawarta informacja o zastosowaniu korekty połowy cyklu.

Rozdz. 13, Str. 91, Uwaga do Analizy wpływu na budżet	Uwaga została potraktowana jako zalecenie a nie uchybienie analizy.
Nie dotyczy	<p>Bibliografia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Simoes E, Carbonell-Estrany X. (2015) Clinical endpoints for respiratory syncytial virus prophylaxis trials in infants and children in high-income and middle-income countries. <i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i> 34(10):1086–1092. 2. Simoes E, Carbonell-Estrany X. (2014) Clinical endpoints for RSV prophylaxis trials in infants and children in industrialized countries. Dostęp: https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi1yN_ml6rXAhVFBcAKHa5SCh8QFgg9MAE&url=http%3A%2F%2Fwww.ucdenver.edu%2Facademics%2Fcolleges%2FPublicHealth%2Fresearch%2Fcenters%2Fglobalhealth%2Fnews%2FDocuments%2FArticles%2520Simoes%2FSimoes%2C%2520Clinical%2520Enpoints.pdf&usg=AOvVaw1uaxhvsfhrGI9AVQulge1z. 3. Allen L, Spertus JA. (2013) Endpoints for comparative effectiveness research in heart failure. <i>Heart Fail Clin</i> 9(1):15–28.

* 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

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.

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.