

AGENCJA OCENY  
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH  
I TARYFIKACJI

2017 -07- 28

Sekretariat Główny

lp. z kontr. oprł. .... 5999 ..... CD  
liczba zał. .... 4 zał.

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../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 wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
<b>Numer:</b>	AOTMiT-OT-4351-21/2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku <i>Raxone (idebenon)</i> w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2)”. CD

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:

Jadwiga Kuchta

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 upublicznionym 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.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI ..... 28.04.2017 .....

*Jadwiga Kucinta*

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

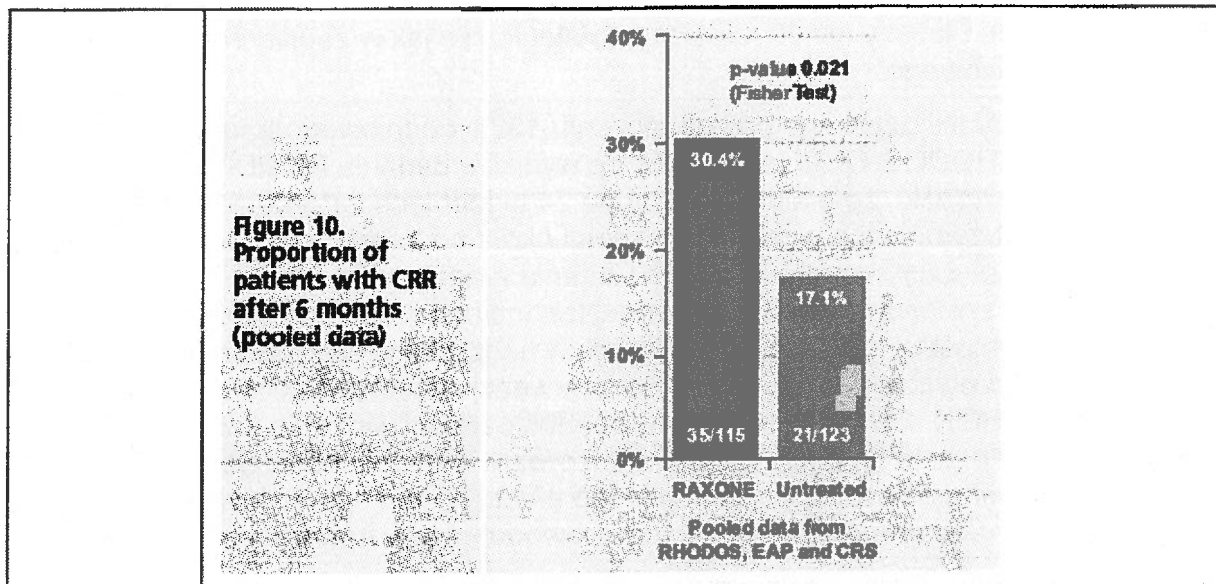
## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 2.2, Tabela 1, str. 9	<p>Wnioskodawca odniósł się do przedstawionych zarzutów w ramach odpowiedzi na minimalne wymagania (Pismo nr znak OT.4351.21.2017.TT.KSM.MR.2 z dnia 02.06.2017 r.). W związku z faktem, że w obecnym dokumencie analitycy AOTMiT nie odnoszą się do zaprezentowanych przez Wnioskodawcę komentarzy, Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko przedstawione w odpowiedzi na minimalne wymagania:</p> <p><b>„Naturalny spadek ostrości widzenia związany z wiekiem oraz spontaniczna poprawa jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku nie wynikają z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku. Innymi słowy, czynniki te mają lub mogą mieć wpływ na wielkość całkowitego efektu zdrowotnego niezależnie od interwencji stosowanych w leczeniu LHON.</b></p> <p><i>Niezależnie od powyższej uwagi należy podkreślić, że w próbach klinicznych, które posłużyły za źródła danych wejściowych do modelu ekonomicznego (RHODOS, EAP, RHODOS-OFU, CRS) raportowano wszystkie efekty związane ze zmianami ostrości wzroku, zatem część z nich mogła być spowodowana spadkiem ostrości widzenia związanym z wiekiem oraz spontaniczną poprawą jakości widzenia, zarówno na ramieniu interwencji jak i komparatora.”</i></p>
Rozdział 4.1.1, Tabela 10, str. 18	<p>Odnosząc się do uwagi dotyczącej kryteriów włączenia do AKL Wnioskodawcy należy zauważyć, że kryteria wyłączenia wykluczały tylko takie parametry jak: punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę, w związku z tym nie uniemożliwiały włączenia takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite.</p>
Rozdział 4.1.6, str. 24	<p>Odnosząc się do przytoczonych przez analityków AOTMiT uwag, należy mieć na uwadze, że LHON jest chorobą rzadką, pomimo tego badanie RHODOS charakteryzuje się wysoką wiarygodnością w skali Jadad – jest ono randomizowane i zaślepienie w stosunku do pacjentów i osób prowadzących badanie. Ponadto analizowana populacja, zgodnie z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu choroby, jest grupą reprezentatywną.</p> <p>W AKL zostało opisane długoterminowe badanie RHODOS-OFU trwające 132 tygodnie, którego celem było stwierdzenie czy efekt leczenia z użyciem idebenonu utrzymuje się po zakończeniu leczenia.</p>
Rozdział 2.2, Tabela 1, str. 9; Rozdział 5.3, Tabela 40, str. 54 oraz uwagi pojawiające się na	<p>Dane dla ramienia idebenonu obejmują wszystkich pacjentów, również tych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, zatem „wykluczenie” w modelu tej grupy pacjentów z ramienia interwencji jest niezasadne (innymi słowy: dla ramienia interwencji dane kliniczne uwzględniają zarówno pacjentów z odpowiedzią na leczenie, jak i bez takiej odpowiedzi). Co więcej postępowanie takie mogłoby błędnie sugerować, że u pacjentów, u których po 6 miesiącach zostaje przerwane leczenie, w kolejnym cyklu wystąpi nagłe pogorszenie stanu zdrowia (i gorsza jakość życia – jak sugeruje AOTMiT w swoim</p>

<p>dalszych stronach dokumentu mn. str. 56, str. 60</p>	<p>komentarzu na str. 54 [„koszty spadają nieproporcjonalnie w stosunku do oszacowanych efektów zdrowotnych”] – co przekładałoby się na gwałtowny spadek QALY w modelu po 6 miesiącach terapii).  Podsumowując: ramię idebenonu zawiera uśrednione prawdopodobieństwa przejść dla grupy leczonej aktywnie, obejmujące zarówno pacjentów z odpowiedzią jak i bez odpowiedzi na leczenie (w modelu nie ma możliwości przejścia pacjentów do stanu „brak odpowiedzi na leczenie” [na który wskazuje AOTMiT w komentarzu na str. 56], gdyż stany zdrowotne zostały zdefiniowane w oparciu o poziom ostrości wzroku, wyrażony w logMAR, a nie w zależności od odpowiedzi lub braku odpowiedzi na leczenie).  Natomiast słuszna jest uwaga analityków AOTMiT, że okres leczenia idebenonem w praktyce polskiej, zdefiniowany przez program lekowy, będzie krótszy niż w badaniach klinicznych, na podstawie których przyjęto ryzyka przejść pomiędzy stanami w modelu ekonomicznym. Jednakże należy podkreślić, że efekt kliniczny nie został zawyżony dla (wszystkich) [redacted] pacjentów na ramieniu interwencji, u których stwierdza się brak odpowiedzi na leczenie po sześciu miesiącach. Zgodnie bowiem z danymi z badania EAP po 16 miesiącach leczenia (najdłuższy horyzont dla którego podano dane) odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wynosi [redacted] a prognozowany po 24 miesiącach w modelu ekonomicznym [redacted]. W związku z tym efekt kliniczny nie został zawyżony dla całej grupy pacjentów bez odpowiedzi na leczenie po sześciu miesiącach na ramieniu interwencji, lecz dla około [redacted] chorych, gdyż dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ populacji z modelu: [redacted] odpowiedź na leczenie vs [redacted] brak odpowiedzi;</li> <li>▪ warunków polskich w związku z zapisami programu lekowego – [redacted] odpowiedź na leczenie vs [redacted] brak odpowiedzi.</li> </ul> <p>Zatem wartość QALY na ramieniu interwencji jest przeszacowana, jak pokazano powyżej dla około [redacted] % pacjentów leczonych idebenonem, co stanowi ograniczenie analizy. Jednakże nie jest możliwe „mechaniczne” dostosowanie modelu do arbitralnych zapisów programu lekowego: brak jest dowodów klinicznych pokazujących jak kształtuje się uśredniona skuteczność leczenia w sytuacji istnienia grupy, która zaprzestała leczenia po 6 miesiącach (tak jak wspomniano wyżej, skuteczność interwencji rozpatrywana jest całościowo, biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, zarówno z odpowiedzią, jak i bez odpowiedzi na leczenie). Sytuacja taka wynika z rozbieżności pomiędzy praktyką kliniczną na świecie (leczenie trwa zwykle nie krócej niż 2 lata i dopiero po tym czasie oceniana jest odpowiedź na leczenie), a arbitralnymi zapisami programu lekowego (leczenie do czasu oceny odpowiedzi trwa 6 miesięcy). Pierwotnie proponowany przez wnioskodawcę okres 12 miesięcy, jako czas po którym oceniana byłaby odpowiedź na leczenie w programie lekowym stanowił kompromis pomiędzy realną praktyką kliniczną, a możliwościami finansowania technologii w ramach środków płatnika publicznego.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, str. 55</p>	<p>Do badania RHODOS włączono pacjentów, u których początek utraty ostrości wzroku z powodu LHON rozpoczął się maksymalnie 5 lat przed włączeniem do badania, czyli czas od wystąpienia objawów był</p>



	nie dłuższy niż 60 miesięcy, analogicznie jak w zapisach programu lekowego.
Rozdział 5.3.1, str. 56	<p>Wyniki uzyskane po zakończeniu 132 tygodniowego badania RHODOS-OFU są zbliżone do wyników badania RHODOS, co pozwala twierdzić, że efekt widoczny po 24 tygodniach leczenia idebenonem utrzymuje się przez bardzo długi okres po zakończeniu terapii.</p> <p>Naturalny spadek ostrości widzenia związany z wiekiem nie wynika z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku. Innymi słowy, ma wpływ na wielkość całkowitego efektu zdrowotnego niezależnie od interwencji stosowanych w leczeniu LHON. Co więcej naturalny spadek ostrości widzenia uwzględniony jest w ocenie leczenia idebenonem oraz w ramieniu obserwacji, gdyż nie jest możliwe rozdzielenie takiego efektu na ten spowodowany leczeniem i naturalną przyczyną. Z tego powodu uwaga Agencji jest niezasadana.</p>
Rozdział 5.3.1, str. 56	<p>Odnosząc się do uwagi analityków AOTMiT dotyczącej prawdopodobieństw przejść pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia, należy zauważyć, że Wnioskodawca nie opierał się na własnych założeniach, tylko wykorzystał najbardziej wiarygodne dostępne dane (opierając się na materiałach, które stanowiły źródła danych do modeli ekonomicznych przygotowanych na potrzeby innych procesów refundacyjnych, w tym na przykład w Szkocji – patrz rekomendacja SMC, opisywana w Analizie Weryfikacyjnej), co więcej uwaga Agencji nie została poparta żadnymi danymi źródłowi, które mogłyby wskazywać na niewłaściwe określenie prawdopodobieństw, ani nie wskazała alternatywnych wartości charakteryzujących się większą wiarygodnością.</p>
Rozdział 5.3.2, str. 57/58	<p>W celu oszacowania CRR Wnioskodawca wykorzystał dane z posteru Hasham 2016, przedstawiono tam analizę (<i>pooled analysis</i>) 6-miesięcznych danych dotyczących odsetka pacjentów z CRR na podstawie badań RHODOS, EAP i CRS, zaprezentowaną poniżej. Należy zwrócić uwagę, że różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt Raxone a grupa bez leczenia jest istotna statystycznie. Nieprawdziwe są zatem zarzuty, że w abstrakcie Hasham 2016 brak jest informacji na temat istotności statystycznej CRR, co więcej analiza wszystkich dostępnych badań (a nie wyłącznie jednego nieopublikowanego) wskazuje, że kluczowy parametr jest istotny statystycznie.</p>



Rozdział 5.3.2, str. 58, Analiza wrażliwości

1. W modelu ekonomicznym poprawa jakości życia pacjentów jest związana z polepszeniem ostrości widzenia, wyrażającej się przejściem do stanu z „niższym” logMAR (analogicznie spadek jakości życia występuje w przypadku pogorszenia ostrości wzroku), natomiast w badaniu RHODOS nie oceniano różnic w jakości życia w zależności od poziomu ostrości wzroku, zastosowano natomiast kwestionariusz VF-14. Podejście przyjęte w modelu ekonomicznym jest szeroko stosowane w analizach ekonomicznych oceniających skuteczność leczenia w innych chorobach oczu (nie występuje wyłącznie w bieżącym modelu dla LHON).

2. Ponadto należy podkreślić, że brak jest publikacji przedstawiających algorytmy mapowania wyników wykorzystanego instrumentu VF-14 do użyteczności wyrażonych za pomocą kwestionariuszy generycznych (takich jak na przykład EQ-5D). Zatem nie jest możliwe wykorzystanie wyników z RHODOS w wiarygodnym szacowaniu użyteczności.

3. Model ekonomiczny opiera się nie tylko na danych z badania RHODOS, ale również na danych z badań EAP, RHODOS-OFU oraz CRS, stąd błędna jest próba bezpośredniej ekstrapolacji rezultatów wyłącznie jednego z wymienionych badań na oczekiwane wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

\* 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

\* 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

\* 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.

