

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.4351.25.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”

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 przelać 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:

Sebastian Schubert.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”

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 upublicznonym 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 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 15.08.2017
Sebastian Schubert
Dyrektor Działu Market Access
Bayer Sp. z o. o.

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																																																										
<p>Str. 19 tabela 10; str. 41-43; str. 48 Uwagi do AKL</p>	<p>Brak uwzględnienia terapii lekiem Eylea (aflibercept) zarejestrowanym w DME jako komparatora jest niezasadne. Terapia afliberceptem jest rekomendowana w wytycznych międzynarodowych i polskich oraz wskazywana przez polskich ekspertów klinicznych. Ponadto aflibercept w DME był przedmiotem oceny Agencji i otrzymał dnia 1 marca 2017 r. (czyli przed złożeniem wniosku refundacyjnego dla leku Lucentis, ranibizumab w DME przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. – dalej jako „Novartis”) pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 10/2017, w której czytamy:</p> <p>1) „Przewagę skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu w DME wykazano wobec obu komparatorów (przypp. fotokoagulacji laserowej i ranibizumabu) w przeważającej liczbie badanych punktów końcowych” Wyniki porównania pośredniego wykazały istotną statystycznie przewagę afliberceptu nad ranibizumabem w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany BCVA, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (poprawa o 4,82 liter ETDRS; 1 linia widzenia!) • zmiany grubości siatkówki względem wartości wyjściowych; większe zmniejszenie grubości siatkówki, MD [95% CI]= -108,80 [-134,40; -83,20] <p>2) „Wyniki oceny ekonomicznej wskazują, że aflibercept w wariancie z RSS (...) w porównaniu z ranibizumabem jest tańszy i skuteczniejszy.” – należy tu zaznaczyć, że do kalkulacji zostały przyjęte dla afliberceptu i ranibizumabu faktyczne koszty za opakowanie raportowane przez NFZ.</p> <p>Ponadto na konieczność uwzględnienia afliberceptu jako komparatora dla leku ranibizumab wskazują również dane NFZ dotyczące ilości rozliczonych produktów aflibercept w ramach kodu ICD 10: H.35.8 i H. 36.0 (odpowiadających DME) za rok 2015-2016 z AWA dla leku Eylea w DME nr: OT. 4351.41.2016 str. 16, tabela 7: Tabela 7. Dane NFZ – kody wg ICD-10: H35.8 oraz H36.0 [pismo NFZ: DGL.036.10.2017 z dnia 10.02.2017 r.]</p> <table border="1" data-bbox="475 1518 1394 1933"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">2015</th> <th colspan="3">2016*</th> </tr> <tr> <th>H35.0</th> <th>H35.8</th> <th>H36.0</th> <th>H35.0</th> <th>H35.8</th> <th>H36.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące)</td> <td>66 054</td> <td>47 055</td> <td>54 405</td> <td>57 071</td> <td>49 854</td> <td>46 933</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">aflibercept [5.08.09.0000095]</td> <td>Liczba pacjentów</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>23</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>Krotność rozliczonych produktów</td> <td>4</td> <td>16</td> <td>4</td> <td>60</td> <td>272</td> </tr> <tr> <td>Wartość rozliczonych leków</td> <td>2 300</td> <td>9 199,98</td> <td>2 300</td> <td>34 270</td> <td>156 397,20</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ranibizumab [5.08.09.0000096]</td> <td>Liczba pacjentów</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>13</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Krotność rozliczonych produktów</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>7</td> <td>2,5</td> </tr> <tr> <td>Wartość rozliczonych leków</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>15 437</td> <td>3 202,13</td> </tr> </tbody> </table> <p>* dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń - październik</p>		2015			2016*			H35.0	H35.8	H36.0	H35.0	H35.8	H36.0	Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące)	66 054	47 055	54 405	57 071	49 854	46 933	aflibercept [5.08.09.0000095]	Liczba pacjentów	3	7	2	23	98	Krotność rozliczonych produktów	4	16	4	60	272	Wartość rozliczonych leków	2 300	9 199,98	2 300	34 270	156 397,20	ranibizumab [5.08.09.0000096]	Liczba pacjentów	-	-	-	13	3	Krotność rozliczonych produktów	-	-	-	7	2,5	Wartość rozliczonych leków	-	-	-	15 437	3 202,13
	2015			2016*																																																							
	H35.0	H35.8	H36.0	H35.0	H35.8	H36.0																																																					
Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące)	66 054	47 055	54 405	57 071	49 854	46 933																																																					
aflibercept [5.08.09.0000095]	Liczba pacjentów	3	7	2	23	98																																																					
	Krotność rozliczonych produktów	4	16	4	60	272																																																					
	Wartość rozliczonych leków	2 300	9 199,98	2 300	34 270	156 397,20																																																					
ranibizumab [5.08.09.0000096]	Liczba pacjentów	-	-	-	13	3																																																					
	Krotność rozliczonych produktów	-	-	-	7	2,5																																																					
	Wartość rozliczonych leków	-	-	-	15 437	3 202,13																																																					

<p>Str.17-18</p>	<p>Wśród rekomendacji, w opracowaniu wnioskodawca nie uwzględnił najnowszych wytycznych dotyczących cukrzycowego obrzęku plamki „Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA), Ursula Schmidt-Erfurth et al. Ophthalmologica 2017;237:185–222 DOI: 10.1159/000458539</p> <p>Wytyczne te wskazują rekomendacje (str. 22 i 24)</p> <p>Dla afliberceptu <i>Recommendation</i>. “Aflibercept is the drug of choice in DME eyes with baseline BCVA below 69 letters, as it shows superiority (...) over ranibizumab in the first year of treatment.”</p> <p>Dla ranibizuambu <i>Recommendation</i>. “The use of ranibizumab for patients with poorer baseline visual acuity will most likely result in the same visual acuity results after 2 years of treatment as aflibercept, but the effect will be reached slightly slower. Therefore, treatment shall be initiated with aflibercept, if available, in these patients.”</p>
<p>Str.49-65 Struktura modelu ekonomicznego i wyniki</p>	<p>Wątpliwości budzi fakt, iż model ekonomiczny użyty przez wnioskodawcę jest jednooczny a nie dwuoczny, kiedy to klinicyści wskazują, że u ok. 50% pacjentów DME dotyczy obojga oczu. Co więcej model wybiera, czy będzie leczone lepiej czy gorzej widzące oko.</p> <p>Model ekonomiczny uwzględnił jedynie badanie RESTORE, które charakteryzuje się znacznie lepszymi wynikami klinicznymi niż badanie REVEAL (również zaślepienie badanie III fazy; dla BCVA odpowiednio MD=6,2 [3,60; 8,70] i MD=4,90 [2,96; 6,84]) oraz charakteryzuje się znacznie niższą średnią ilością iniekcji ranibizumabu w pierwszym roku tj. odpowiednio 7,0 vs 7,8 iniekcji. Dodatkowo przyjęto w modelu, że czas leczenia i przez to naliczania kosztów aktywnego leczenia wynosi jedynie 3 lata a nie np. 5 lat, co ma istotny wpływ na wyniki w horyzoncie dożywotnym analizy.</p> <p>Przy analizie i ocenie modelu prosimy o zwrócenie uwagi na pewną nielogiczność, że przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotnie statystycznie gorszej skuteczności leku ranibizumab vs aflibercept oraz • zbliżonych cenach oficjalnych leku Lucentis i Eylea (bez RSS) tj. odpowiednio 3740,96 zł i 3628,80 zł) • i zbliżonym dawkowaniu <p>koszt za QALY vs laser dla leku Lucentis mógł zostać wykazany na 67 tys. zł, podczas gdy dla leku Eylea koszt ten był wyższy.</p> <p>Agencja pozytywnie oceniła porównanie leku Eylea vs. Lucentis we wskazaniu DME, gdzie wykazano, że leczenie Eylea przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,20 QALY i</p>


	<p>technologia ta jest kosztowo-użyteczną. Przy cenach oficjalnych wartość współczynnika ICUR wyniosła 15 tys. zł za QALY.</p> <p><u>Tym samym mało wiarygodnym wydaje się również efekt inkrementalny QALY=0,42 w zestawieniu ranibizumab vs laser w tabela 41 str. 58 podczas, gdy dla afliberceptu vs laser wykazano 0,29.</u></p>
<p>Str. 66-77 uwagi do BIA</p>	<p>Wydaje się, że model BIA dla leku Lucentis może zakładać leczenie jednego oka u danego pacjenta (tak jak jest w modelu CUA).</p> <p>Model BIA dla leku Eylea zakładał - zgodnie ze wskazaniami klinicystów, że u ok. 50% chorych lek będzie podawany do obojga oczu. Tym samym zużycie dawek leku u tej samej populacji docelowej w przypadku modelu dla leku Lucentis może być znacząco niższe niż wynika to z praktyki klinicznej.</p> <p>Przy cenie oficjalnej leku Lucentis porównywalnej z lekiem Eylea (tj. odpowiednio 3 740,96 zł i 3 628,80 zł):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla leku Lucentis wykazano, że przy 4 372 pacjentów w I roku i 7 651 w II-gim roku refundacji koszty inkrementalne NFZ wyniosą odpowiednio 40,6 mln zł i 89,4 mln zł; • dla leku Eylea (w modelu dwuocznym) wykazano, że przy 3 415 pacjentów w I roku i 5 976 w II-gim roku refundacji koszty inkrementalne NFZ wyniosą odpowiednio 51,9 mln zł oraz 111 mln zł. Wyższe koszty związane są ze znacznie wyższą zużytą ilością dawek leku ze względu na podawanie u części populacji leku do obojga oczu. <p>Dlatego też wyniki BI dla leku Lucentis mogą wskazywać na użycie modelu jednoocznego, co nie odzwierciedla realiów praktyki klinicznej, gdzie u ok. 50% pacjentów DME dotyczy obojga oczu.</p> <p>Może to być istotna zmienna, która będzie wpływać na znacząco inne wyniki analizy BI.</p> <p>Wyniki BI dla leku Lucentis przy obecnym modelu tym samym mogą być znacznie zaniżone i mogą prowadzić do mylnych wniosków, że lek Lucentis powoduje znacznie niższe wydatki dla płatnika niż lek Eylea przy zbliżonych cenach obydwu leków i tych samych populacjach.</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

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.)



Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Patrz uwagi do AWA.

* 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
	Patrz uwagi do AWA.

* 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
	Patrz uwagi do AWA.

* 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
	Brak

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

