

AGENCJA OCENY  
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH  
I TARYFIKACJI

2017 -12- 28

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł. .... 10161 .....

liczba zał. ....

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 wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.4.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epclusa (sofosbuvir/welpatasvir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)”, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV

*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:**

**PAWEŁ MIERZEJEWSKI**

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

**OT.4331.4.2017**

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego: .....

<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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 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.

**nie dotyczy**

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

28/12/2017  
Dyrektor ds. Kontaktów Zewnętrznych.  
Refundacji i Cen  
Paweł Mierzejewski

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.4 Str. 36 (Nie uwzględniono preparatu Zepatier jako komparatora w GT4 HCV)	<p>W analizach jako komparatory uwzględniono dwie najczęściej stosowane terapie w momencie składania wniosku refundacyjnego, tj. Viekirax oraz Sovaldi (w skojarzeniu z RBV lub RBV+PegIFN). Zużycie preparatu Zepatier wykazuje tendencje wzrostową, aczkolwiek dane o tym fakcie nie były publicznie dostępne na dzień złożenia wniosku, a zgodnie z obowiązującym stanem prawnym analizy powinny być aktualne i oceniane wg stanu na dzień jego złożenia. Ponadto, nawet biorąc pod uwagę aktualne dane (na dzień oceny wniosku) sprzedaż preparatu Zepatier jest znacznie niższa niż preparatu Viekirax, który został uwzględniony jako komparator.</p> <p>Abstrahując od kwestii formalnych, preparat Zepatier był oceniany przez AOTMiT w ubiegłym roku (2016) i w ramach przeprowadzonej oceny został uznany za terapię o podobnej skuteczności jak Viekirax, zatem wyniki porównania Epclusa vs Viekirax można traktować jako reprezentatywne również dla porównania Epclusa vs Zepatier.</p>
Rozdz. 4.1.4 Str. 36 (brak porównania bezpośredniego z komparatorami w GT4-6 HCV)	<p>W ramach jednego z badań RCT przeprowadzono bezpośrednie porównanie VEL/SOF względem PLC, które wykazało, że w grupie kontrolnej żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie, co potwierdza całkowity brak efektu placebo w tej jednostce chorobowej w odniesieniu do SVR12. Jednocześnie uzasadnia to wnioskowanie o skuteczności danego leku na podstawie badań jednoramiennych, gdyż efekt uzyskany w grupie pacjentów leczonych danym lekiem w całości należy przypisać zastosowanej terapii. Wobec braku efektu placebo porównanie polegające na prostym zestawieniu wyników stanowi równie wiarygodne źródło danych, jak porównanie z dostosowaniem.</p> <p>Warto zwrócić uwagę, że u pacjentów z GT4 HCV preparat Epclusa pozwala uzyskać skuteczność na poziomie 99%, a efekt ten ustalono na podstawie spójnych wyników 5 różnych badań. Wobec powyższego wnioskowanie o tym, że jest to terapia co najmniej równie skuteczna jak pozostałe dostępne terapie o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (np. Viekirax uwzględniony jako komparator) nie może budzić żadnych zastrzeżeń. Co więcej, w porównaniu ze schematami zawierającym SOF + RBV +/- PegIFN wykazano wyraźną około 10-procentową przewagę, co wobec braku efektu placebo oraz przy homogennych populacjach można uznać za różnicę istotną klinicznie.</p> <p>Ponadto warto zwrócić uwagę, że oprócz wysokiej skuteczności wirusologicznej <b>przewaga preparatu Epclusa nad dotychczas dostępnymi formami terapii polega na:</b></p> <p><b>1) szerokim spektrum działania (aktywność wobec</b></p>

	<p>wszystkich znanych genotypów HCV),</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) dawkowaniu 1 raz na dobę,</li> <li>3) możliwości stosowania w pełnej populacji pacjentów z WZW C, w tym również u chorych z niewyrównaną marskością wątroby,</li> <li>4) eliminacji rybowiryny z terapii (u większości pacjentów), co przekłada się na korzystny profil bezpieczeństwa (zbliżonym do placebo).</li> <li>5) ujednoczeniu okresu prowadzenia terapii do 12 tygodni, niezależnie od stanu zaawansowania choroby, oraz zakażenia różnymi genotypami wirusa.</li> <li>6) korzystnym profilem bezpieczeństwa zbliżonym do placebo (w schematach bez rybowiryny).</li> </ol> <p>Analogiczne rozważania można przeprowadzić dla genotypów 5 i 6, aczkolwiek ze względu na ich znikome rozpowszechnienie dowody naukowe są w tym przypadku zdecydowanie mniej liczne. Tym niemniej pozbawianie dostępu do terapii tej wąskiej grupy chorych z powodu na ograniczone dowody byłoby zupełnie nieuzasadnione zarówno z klinicznego, jak i z ekonomicznego punktu widzenia.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4 Str. 36 (dane dla bezpieczeństwa przedstawiono łącznie, bez podziału na genotypy, uwzględniono też genotyp 1)</p>	<p>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie zależy od genotypu wirusa, jakim zakażony jest pacjent, dlatego łączne analizowanie profilu bezpieczeństwa jest uzasadnione. Pozwala na zwiększenie liczebności próby i zmniejszenie niepewności oszacowania.</p>
<p>Rozdz. 5.3, Tabela 60 (komparator)</p>	<p>Odpowiedź na niniejszą uwagę zawarto powyżej w odpowiedzi na uwagę Agencji w rozdz. 4.1.4 na stronie 36.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1, str. 65 (horyzont)</p>	<p>Wybór dożywnotnego horyzontu czasowego został podyktowany specyfiką analizowanej jednostki chorobowej, której konsekwencje ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „<i>horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów</i>” oraz „<i>w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność</i>”.</p> <p>Istnieją dowody naukowe (przedstawione m. in. w APD) potwierdzające, że różnice w skuteczności porównywanych leków (mierzone SVR 12) w dłuższym horyzoncie czasowym (kilkanaście lat) przekładają się na redukcję zdarzeń klinicznych (powikłania wątrobowe, zgony) oraz poprawę jakości życia, a w konsekwencji</p>





	skuteczności VEL/SOF w specyficznej subpopulacji chorych. W grupie pacjentów zakażonych GT2 lub GT3 reterapia po niepowodzeniu NS5A sprowadzałaby się do powtórnego stosowania leku Epclusa. Ze względu na bardzo wysoką skuteczność VEL/SOF, reterapia konieczna będzie u znikomej liczby pacjentów. Zatem efektywność ekonomiczna w grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi NS5A nie powinna mieć istotnego znaczenia w momencie podejmowania decyzji przez płatnika.
Rozdz. 6.3, Tabela 70 (rynek leków)	W analizie wpływu na budżet komparatory oraz schematy leczenia zostały przyjęte zgodnie z komparatorami i schematami ocenionymi w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej (patrz też odpowiedzi powyżej dot. uwag do analizy klinicznej).
Rozdz. 6.3.1, str. 73 (brak schematu SOF + RBV + PegIFN w GT2)	Zgodnie z treścią programu lekowego B.71 schematy dawkowania stosuje się zgodnie z ChPL. Wg ChPL dla preparatu Sovaldi, <b>u chorych z genotypem 2 jedynym możliwym do zastosowania schematem jest SOF+RBV, nie ma natomiast możliwości dołączenia PegIFN.</b>
Rozdz. 6.3.1 str. 74 (brak uwzględnienia pacjentów po niepowodzeniu leczenia NS5A)	Z uwagi na bardzo wysoką skuteczność leków NS5A liczba pacjentów po niepowodzeniu leczenia tymi lekami jest znikoma. Brak wyszczególnienia pacjentów, u których wcześniejsze leczenie schematami zawierającymi NS5A zakończyło się niepowodzeniem ma więc marginalny wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet
Rozdz. 6.3.2 Str.75	Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny rozrzut wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Największe różnice uzyskano przy założeniu maksymalnego rozpowszechnienia ocenianego leku – gdy wszyscy pacjenci w scenariuszu nowym stosować będą lek Epclusa. Przyjęte w analizie wrażliwości założenie należy jednak traktować jako czysto teoretyczne, a uzyskane wyniki jako wskazujące hipotetyczny maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika.

\* 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**

<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.

