

2018 -02- 15

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł.
liczba zał.

1393

NOT
15.02.2018

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.4331.12.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”

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: Maria Jędrzejowska

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

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 upubliczniętym 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

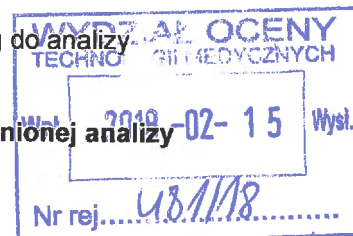
¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

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

⁵ niepotrzebne skreślić



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 spożywcym 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 spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym 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.

Brałam udział w spotkaniu firmy Biogen, za które otrzymałam honorarium.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 15.07.2018 *M. Jankowska*

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Ad. Populacja bezobjawowa - Rozdziały 4.3 (str. 83-84), 6.3 (str. 111), 11 (str. 125)	<p>Czytając analizę weryfikacyjną AOTM odnosi się wrażenie, że w niektórych momentach nieprawidłowo interpretowane są definicje dwóch grup chorych – asymptomatycznych i presymptomatycznych, co negatywnie wpływa na wypracowywane wnioski.</p> <p>Pacjenci asymptomatyczni to osoby, które nigdy nie rozwinęły i nie rozwiną objawów choroby, pomimo stwierdzenia mutacji typowej dla SMA. Z całą siłą trzeba podkreślić, że przypadki asymptomatyczne są kazuistyką. Budzą zainteresowanie badaczy jako dowód istnienia modyfikatorów fenotypu, ale nie wpływają na ogólną epidemiologię choroby. Danych epidemiologicznych częstości SMA asymptomatycznego w populacji ogólnej nie znamy, tak samo jak nie znamy zapadalności na postaci SMA0 i SMA4. Są one tak rzadkie, że umykają statystykom. Identyfikuje się je na podstawie kazuistycznych opisów literaturowych.</p> <p>W analizie weryfikacyjnej AOTM stwierdzono, że dostępne informacje na temat liczebności populacji bezobjawowej nie są spójne, powołując się na pracę Wang i wsp. 1996 i Jędrzejowskiej i wsp. 2008 i 2011 (str. 83). Błędnie zostały zinterpretowane wyniki pracy Wang i wsp. 1996, wskazujące rzekomo, że 5% osób spokrewnionych z chorymi na z SMA to pacjenci asymptomatyczni. Zastosowana w pracy technika SSCP generowała wyniki fałszywie pozytywne, wykrywając delecje pozorne, związane z obecnością wariantu polimorficznego w genie SMN1 u części populacji. Autorzy jednak omawiają dokładnie wyniki i sami wskazują na obecność „apparent deletions” (delecji pozornych). Tym samym wyniki pracy (2 bezobjawowych /280 badanych) stają się zbieżne z wynikami Jędrzejowskiej 2008 (3/490) i Piora i wsp. 2004 (2/408). Liczbę asymptomatycznych osób z delecją SMA można oszacować na około 0,5-0,7% wśród krewnych pierwszego stopnia pacjentów z SMA. Częstość takiego zjawiska w populacji ogólnej nie jest znana. Jest ono skrajnie rzadkie. W największych dotąd analizach populacyjnych odpowiednio 68 471 (Sugarman i wsp. 2012) i 107 611 (Su i wsp. 2011) osób badanych w kierunku nosicielstwa SMA, nie zidentyfikowano takiej zmiany u nikogo.</p> <p>Pacjenci presymptomatyczni to z kolei chorzy, u których rozpoznano chorobę przed wystąpieniem jej objawów. Objawy te jednak się rozwiną. W próbie NURTURE to właśnie pacjenci presymptomatyczni (przede wszystkim młodsze rodzeństwo dzieci chorujących na SMA) byli grupą badaną. U dzieci tych postawiono diagnozę w okresie prenatalnym lub tuż po urodzeniu, zanim rozwinęły się objawy choroby. Dzięki włączeniu leczenia bardzo wcześnie pacjenci ci mogli rozwinąć kroki milowe (umiejętność siedzenia, raczkowania, nawet chodzenia), nieosiągalne dla swojego starszego chorego rodzeństwa.</p>
	<p>W cytowanym w analizie weryfikacyjnej AOTM badaniu Chien i wsp. 2017, poświęconym badaniu skriningowemu w kierunku SMA, homozygotyczną delecję</p>

zidentyfikowano u 7 na 120 267 badanych noworodków, z czego tylko 1 był objawowy. Nie oznacza to jednak, że pozostała szóstka jest asymptomatyczna. U dzieci tych choroba rozwinie się później, w 2-3 miesiącu życia w SMA1 czy 9-10 mż w SMA2. Wczesne włączenie leczenia, zanim dojdzie do nieodwracalnych zmian degeneracyjnych obwodowego układu nerwowego, gwarantuje większą efektywność leczenia. Jest to idea przyświecająca wszystkim badaniom przesiewowym- zidentyfikowanie choroby w okresie przedobjawowym i włączenie leczenia jak najwcześniej, zanim dojdzie do wystąpienia objawów i powikłań. Natomiast ryzyko, że w grupie pacjentów wykrytych w badaniu przesiewowym będą prawdziwi pacjenci asymptotycznie jest skrajnie niskie.

Wątpliwości AOTM budziła także liczba kopii genu SMN2 jako predyktora fenotypu. W istocie korelacje między liczbą SMN2 a nasileniem objawów nie są bezwzględne. Największe wątpliwości dotyczą 3 kopii SMN2, obserwowanych zarówno w SMA1, SMA2 i SMA3. Jednak obecność 2 kopii lub 4 kopii w badaniu może już z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazywać, czy będziemy mieli do czynienia z formą ostrą czy łagodną (Calucho i wsp. 2018).

Piśmiennictwo:

Wang CH, Xu J, Carter TA, Ross BM, Dominski MK, Bellcross CA, Penchaszadeh GK, Munsat TL, Gilliam TC.Characterization of survival motor neuron (SMN2) gene deletions in asymptomatic carriers of spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet. 1996 Mar;5(3):359-65.

Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ.Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2.Am J Med Genet A. 2004 Oct 15;130A(3):307-10.

Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR et. Al.: Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet. 2012; 20(1):27-32

Su YN, Hung CC, Lin SY, Chen FY, Chern JP, Tsai C, Chang TS, Yang CC, Li H, Ho HN, Lee CN. Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107,611 pregnant women during the period 2005-2009: a prospective population-based cohort study. PLoS One. 2011 Feb 25;6(2):e17067. doi: 10.1371/journal.pone.0017067.

Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, Lee WT, Jong YJ, Ko TM, Hwu WL. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening.J Pediatr. 2017 Nov;190:124-129.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.042

Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated spanish patients and a compilation of 2,834 reported cases, Neuromuscular Disorders (2018), <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>.

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

if. oluj@onkolog

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

* 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

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.