

Warszawa, [REDACTED]

Szanowny Pan
Marcin Czech
Sekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia
ul. Miodowa 15
02-952 Warszawa

Dotyczy: Wniosek refundacyjny dla leku Firdapse – prośba o:

[REDACTED]

[REDACTED]

3/ przyjęcie do dalszego procesu oceny wyjaśnień do kwestii poruszanych w piśmie AOTMiT

4/ przyjęcie uzupełnionych analiz oceny technologii medycznej zgodnie z pismem [REDACTED] przygotowanym przez AOTMiT,

Szanowny Panie Ministrze,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Proszę także o przyjęcie poniższych wyjaśnień w kwestiach poruszanych w piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, następującej treści.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie [REDAKTOWANE] dla analizy HTA dla leku Firdapse®.

Analiza kliniczna

Ad. 1 „analiza kliniczna nie zawiera opisu leczenia wspomagającego, którym zostały poddane osoby w badaniu LMS-002”

Analiza kliniczna nie zawiera opisu leczenia wspomagającego, którym zostały poddane osoby w badaniu LMS-002, ponieważ w publikacji nie zostały podane takie informacje. W analizie klinicznej przedstawiono wszystkie dostępne i opublikowane informacje na temat przeprowadzonego badania LMS-002. Analiza kliniczna zostanie uzupełniona o dane na temat leczenia wspomagającego, uzyskane dodatkowo od Zamawiającego.

Analiza ekonomiczna

Ad.1.a) „Nie uwzględniono kosztów stosowania kortykosteroidów w ramach leczenia wspomagającego, pomimo, że interwencja ta została uznana jako alternatywna technologia w analizie problemu decyzyjnego, a jej stosowanie potwierdzają badania włączone do analizy klinicznej, wytyczne oraz opinia ekspercka przedstawiona w APD (kortykosteroidy wykazują działanie immunosupresyjne). Podobnie w przypadku pirydostygminy oraz immunoglobulin, w analizie ekonomicznej założono, że leki te nie będą stosowane przez pacjentów leczonych amifamprydyną, co budzi zastrzeżenia w obliczu badań klinicznych wskazujących na możliwość jednoczesnego stosowania tych substancji. Również wytyczne kliniczne uwzględniają łączne stosowanie pirydostygminy i amifamrydyny.”

Analizy zostały uzupełnione o wskazane koszty. W tym celu zadano dodatkowe pytania do eksperta-klinicysty dotyczące odsetka chorych stosujących wymienione powyżej technologie medyczne.

Ad .1.b „w ramach oszacowania kosztów stosowania amifamprydyny jako maksymalną dawkę uwzględniono 60 mg, mimo że zarówno projekt programu lekowego jak i badania włączone do AKL wskazują na możliwość stosowania wyższej dawki leku, tj. 80 mg na dobę.”

Zgodnie z projektem programu lekowego standardowa maksymalna dawka leku wynosi 60 mg. Dawka zwiększona do 80 mg może być stosowana jedynie **w wyjątkowych okolicznościach**, co wskazuje, że nie będzie to dawka powszechnie stosowana u pacjentów i zapewne jedynie do ustąpienia okoliczności, o których mowa. Dlatego też scenariusz zawierający dawkę 80 mg jest uwzględniony w analizie wrażliwości.

Ad 1.a „Przyjęcie, że monitorowanie w obu programach będzie rozliczane ryczałtem odpowiadającym ryczałtowi za monitorowanie w programie lekowym B.67 jest nieprawidłowe. Wycena programu dla amifamprydyny powinna stanowić sumę świadczeń wchodzących w skład badań diagnostycznych, z uwagi na znaczne różnice w zapisach tych programów.”

Algorytmy stosowane w taryfikacji ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych nie są opublikowane. Nie przedstawiono również zasad na jakich należałoby wycenić badania diagnostyczne. W związku z tym, że nie ma jasnych i jednoznacznych zasad

wyceny ryczałtów, twierdzenie że przyjęte w analizie założenia są nieprawidłowe jest nieuzasadnione.

Przyjęcie kosztu ryczałtu z programu B.67 jest podejściem konserwatywnym ponieważ zakres badań diagnostycznych w ramach programu B.67 oraz projektu programu lekowego dla amifamprydyny jest podobny. Jak przedstawiono w tabeli poniżej, w zakresie diagnostyki obu programów wchodzi w większości te same badania: **morfologia krwi z rozmazem, AIAT, AspAT, rezonans magnetyczny, konsultacja ginekologiczna, oznaczenie stężenia kreatyniny**. W obu programach zapisano ponadto że, **o zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu**.

Projekt programu lekowego dla Amifamprydyny	Program lekowy B.67
<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>A. Pacjenci z wywiadem objawów LEMS krótszym niż 2 lata (ryzyko charakteru paranowotworowego choroby):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) ocena obrazowa śródpiersia (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny); 5) USG lub TK jamy brzusznej; 6) oznaczenie przeciwciał anti-VGCC (lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości); 7) badania elektrofizjologiczne (próba męczliwości lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości); 8) konsultacja ginekologiczna u kobiet. 9) badanie EKG; 10) oznaczenie stężenia kreatyniny. <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu.</p> <p>B. Pacjenci z wywiadem objawów LEMS dłuższym niż 2 lata:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) oznaczenie przeciwciał anti- 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AIAT; 3) AspAT; 4) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA; 5) proteinogram; 6) EMG; 7) rezonans magnetyczny; 8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego; 9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych; 10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 11) wzrokowe potencjały wywołane; 12) oznaczenie przeciwciał anti-NMDA; 13) konsultacja ginekologiczna u kobiet; 14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych. <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p>

<p>VGCC (lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości);</p> <p>5) badania elektrofizjologiczne (próba męczliwości lub dodatni wynik potwierdzający rozpoznanie w przeszłości);</p> <p>6) badanie EKG;</p> <p>7) oznaczenie stężenia kreatyniny.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia – po 3 miesiącach terapii a następnie raz na 6 miesięcy.</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>8) AIAT;</p> <p>9) AspAT;</p> <p>10) badanie EKG;</p> <p>3) inne indywidualnie ustalone przez lekarza.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>5) proteinogram;</p> <p>6) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA;</p> <p>7) koagulogram z oznaczeniem D-dimerów.</p> <p>Lekarz na podstawie otrzymanych wyników ustala, czy nie ma przeciwwskazań do podania immunoglobulin.</p> <p>Stwierdzenie niedoboru IgA nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania, wymaga natomiast większego nadzoru.</p> <p>2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej,</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej</p> <p>oraz</p> <p>5) inne indywidualnie ustalone przez lekarza.</p>
--	---

W związku z powyższym uzasadnione jest wnioskowanie, że koszty tych programów będą zbliżone. Należy podkreślić, że jest to podejście konserwatywne ponieważ program lekowy B.67. obejmuje wiele jednostek chorobowych, m.in. zespół

miasteniczny Lamberta-Eatona, miastenię, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym i inne. W związku z tym monitorowanie w tym programie jest prawdopodobnie bardziej złożone i droższe niż w przypadku programu lekowego, który zostanie przyjęty dla amifamprydyny.

Ad 1.c *„Na podstawie opinii eksperta założono różne zestawy użyteczności stanów zdrowia w zależności od stosowanej interwencji. Postępowanie takie jest sprzeczne z wynikami AKL, wg których nie stwierdzono różnic we wpływie na jakość życia oraz bezpieczeństwie stosowania między interwencją ocenianą a komparatorem jak i założeniami modelu centralnego (wariant testowany w analizie wrażliwości). W związku z tym zasadne byłoby, aby analiza podstawowa była przeprowadzona w oparciu o założenie braku różnic w wartościach użyteczności poszczególnych stanów między ramionami modelu.”*

Powołanie się analityków AOTMiT na przedstawiony w AKL wynik badania Mantegazza2015 jest niezasadne. W publikacji Mantegazza 2015 przedstawiono pomiary jakości życia u pacjentów znajdujących się w Rejestrze LEMS. W analizie wykorzystano dane kliniczne dostępne w rejestrze w momencie wyrażenia przez pacjenta zgody na włączenie go do rejestru. Pacjenci zostali zakwalifikowani do grup ze względu na interwencję stosowaną w momencie włączenia do rejestru. Mogli zatem różnić się pod względem przebiegu i ciężkości choroby oraz historii leczenia. Nawet w publikacji Mantegazza 2015 zaznaczono, że dane mają charakter obserwacyjny i nieinterwencyjny i nie należy na ich podstawie wyciągać wniosków dotyczących skuteczności. Wyniki tej publikacji, pokazują natomiast, że w praktyce klinicznej jakość życia pacjentów stosujących Firdapse jest przeciętnie nieistotnie statystycznie niższa od pacjentów stosujących inne leki. Należy podkreślić, że to nie świadczy o skuteczności terapii, a jedynie o klinicznym stanie pacjentów w momencie pomiaru jakości życia. Istnieje szereg racjonalnych powodów, którymi można wytłumaczyć ten wynik. Przykładowo, do grupy terapii Firdapse mogą być kwalifikowani pacjenci z wyjściowo gorszym stanem zdrowia. Ponieważ w badaniu Mantegazza 2015 oceniono jakość życia tylko w jednym punkcie w czasie a nie zmianę, to nie można na tej podstawie stwierdzić, że nie ma różnic w jakości życia związanej ze stosowaniem terapii. Wnioski analityków AOTMiT są zatem nieuprawnione. Natomiast należy podkreślić, że w badaniach randomizowanych wykazano istotny statystycznie wpływ na zmianę poziomu objawów choroby w skali QMG, co pokazuje, że chorzy stosujący BSC doświadczają szybszego pogorszenia objawów choroby. W związku z powyższym zastosowanie różnych jakości życia jest zasadne ponieważ odzwierciedla oczekiwaną różnicę w efektach zdrowotnych.

Ad 2.a *„Nie przedstawiono założenia, na podstawie którego pominięto możliwość leczenia immunoglobulinami chorych w trakcie terapii amifamprydyną zarówno w grupie z jak i bez objawów nowotworu. W świetle dostępnych dowodów naukowych (m.in. Harms 2012) terapia Firdapse+IVg jest możliwa do zastosowania.”*

Uzupełniono możliwość stosowania Firdapse+IVg wykorzystując w tym celu dane od eksperta klinicysty oraz dane otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia. Dane NFZ dowodzą, że IVig nie są obecnie stosowane w ramach programu lekowego B.67 w populacji pacjentów z LEMS dlatego nie ma podstaw aby uważać, że sytuacja ulegnie zmianie w przypadku refundacji amifamprydyny. Ekspert klinicysta wyjaśnił, że przyczyną tego jest fakt, że program lekowy B.67 dopuszcza do kwalifikacji jedynie

pacjentów z nowotworem. Klinicysta w ramach dodatkowej ankiety wyjaśnił, że IVig, u chorych z LEMS bez nowotworów może być stosowany tylko w ramach hospitalizacji. Podawanie IVig u pacjentów stosujących obecnie amifamprydynę związane jest z występowaniem okresów znacznego pogorszenia, np. związanego z ciężką infekcją i może dotyczyć najwyżej 10% pacjentów. W związku z powyższym w analizie uwzględniono konserwatywnie, że terapia IVig będzie stosowana w ramach hospitalizacji w obu ramionach analizy.

Ad 2.b *„Nie uzasadniono przyjęcia założenia odnośnie pogarszania się wyniku QMG w ramieniu BSC o 10% rocznie”*

Na potrzebę przeprowadzenia analizy ekonomicznej niezbędne jest modelowanie przebiegu choroby. Nie istnieją badania w populacji chorych na LEMS, które umożliwiłyby oszacowanie długookresowego trendu nasilenia choroby. Nie jest możliwe zbudowanie wiarygodnego i przejrzystego modelu, który odwzorowywałby fluktuacyjny charakter choroby ultra-rzadkiej. Wymagałoby to dostępności wyników długookresowego badania rejestrowego na dużej próbie chorych – takie dane nie są dostępne. Koniecznym jest zatem przyjęcie uproszczonego modelu (bazującego na jednej wartości średniej).

W badaniu klinicznym Oh 2016 w ramieniu BSC wynik QMG w okresie 2 tygodni wzrósł z 5,9 do 8,2 co stanowi wzrost o ok. 39%. Biorąc pod uwagę, że przebieg LEMS charakteryzuje się fluktuacjami nasilenia objawów choroby (występują okresy pogorszenia) można przyjąć, że uwzględnienie wzrostu rocznego na poziomie 10% jest założeniem konserwatywnym.

Ad 2.c *„Prawdopodobieństwo zgonu w grupie pacjentów chorych na CD-LEMS wg informacji przedstawionych w publikacji Maddison 2001, dotyczącej w rzeczywistości populacji pacjentów chorych na NCD-LEMS. Ponadto zgodnie z przedstawionymi danymi (m.in. Rysunek 4 na str. 25 AE), w tym celu wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera odnoszącą się do przeżycia bez remisji, w związku z czym wyznaczony współczynnik nie jest związany z prawdopodobieństwem zgonu.”*

Analiza została zmodyfikowana. Uwzględniono publikację Maddison 2017 do oceny przeżycia chorych na CD-LEMS.

Ad 2.d *„Nie przedstawiono podstaw przyjęcia założenia, wg którego połowa pacjentów przebywających w stanach zdrowia: łagodny, umiarkowany lub ciężki stosuje azatioprynę a połowa metotreksat.”*

Analiza została zmodyfikowana. W tym celu poproszono eksperta klinicystę o określenie udziałów stosowanych leków w analizowanym wskazaniu i wyceniono koszt terapii zgodnie z wskazanymi przez klinicystę udziałami.

Ad 2.e *„Nie uzasadniono przyjęcia początkowej wartości QMG w modelu na poziomie średniej dla wszystkich pacjentów z badania Mantegazza 2015. Wykorzystane dane dotyczą stanu pacjentów w momencie włączenia do rejestru należy jednak wskazać, że jak podają autorzy publikacji większość pacjentów otrzymywała Firdapse lub 3,4-diaminopirydynę przed włączeniem w związku z tym niezasadne jest przypisanie wyniku QMG pacjentom nieleczonym wcześniej tymi lekami.”*

LEMS to bardzo rzadka choroba w związku z czym dostępność danych klinicznych dla każdej historii leczenia jest ograniczona. W analizie ekonomicznej przypisano

początkową wartość QMG z badania Mantegazza 2015, pomimo że część chorych stosowała Firdapse. Firdapse jest technologią skuteczniejszą i jego stosowanie może poprawić początkową wartość wyniku QMG. Jest to podejście konserwatywne. W analizie wrażliwości wykazano bowiem, że im gorszy początkowy wynik QMG tym wyższy jest wynik ICUR.

Ad 2.e ciąg dalszy: „*Ponadto wartość użyta w kalkulatorze elektronicznym, jak również jej źródło nie są zgodne z wersją papierową analizy.*”

Jest to błąd ekstrakcji danych, w kalkulatorze wprowadzono wartość 7,6 zamiast wartości 7,2 z badania Mantegazza 2015. Do modelu wprowadzono prawidłową wartość.

Ad 2.f „*Nie wskazano podstaw przyjęcia założenia o rodzaju stosowanego leczenia wśród pacjentów z CD-LEMS. Podano informację, że u tych pacjentów nie stosuje się leków immunosupresyjnych, nie uzasadniając takiego postępowania.*”

Ekspert kliniczny nie wskazał stosowania immunosupresantów w grupie chorych z CD-LEMS. Immunosupresja obniża odporność organizmu i tym samym sprzyja rozwojowi działania komórek nowotworowych. Dlatego też u pacjentów z obecnością nowotworu leczenie immunosupresyjne może wiązać się z ryzykiem wywołania progresji nowotworów złośliwych.¹

Ad 2.f ciąg dalszy: „*Jak wynika natomiast z załączonego kalkulatora pacjenci w ramieniu BSC stosują immunoglobuliny, mimo że wg odpowiedzi eksperta nie stanowi to praktyki klinicznej.*”

W związku z powyższym pytaniem wystąpiono do NFZ o udostępnienie danych dotyczących leczenia immunoglobulinami pacjentów z LEMS w ramach programu lekowego B.67 leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2). W odpowiedzi na zadane pytanie NFZ poinformował, że immunoglobuliny w ramach programu B.67 przyjmowało:

[REDACTED]

Na tej podstawie można wysnuć ogólny wniosek, że przewlekłe leczenie chorych z LEMS immunoglobulinami ogranicza się do jednostkowych przypadków i raczej nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej. W związku z powyższym uznano, że w ramieniu BSC koszt immunoglobulin istotnie został przeszacowany i powinien zostać zmieniony.

Jednakże, należy podkreślić, że program B.67 dotyczy leczenia przewlekłego co nie wyklucza możliwości podawania ich doraźnego w ramach hospitalizacji. Ekspert kliniczny wskazał, że immunoglobuliny są stosowane u pacjentów z ciężkim stopniem zaawansowania choroby i koniecznością hospitalizacji. Podanie immunoglobulin w

¹ Krzakowski M., Zespoły paranowotworowe, Polska Medycyna Paliatywna 2002, 1(2), 57-66 https://journals.viamedica.pl/advances_in_palliative_medicine/article/download/29633/24384

ramach hospitalizacji jest rozliczane w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* o wartości 194,69 punktów za każdy 1 gram immunoglobulin (patrz *Zarządzenie Prezesa NFZ nr. 73/2017/DSOZ zał. 3*).

W związku z powyższym w kalkulatorze zmieniono sposób naliczania kosztu immunoglobulin. Usunięty został koszt immunoglobulin stosowanych w ramach programu lekowego, natomiast wprowadzono koszt immunoglobulin stosowanych doraźnie (do 5 dni) w przypadku konieczności hospitalizacji.

Ad 2.g „*Nie uzasadniono rozbieżności między danymi epidemiologicznymi a danymi wejściowymi modelu w zakresie rozkładu płci wśród chorych z LEMS*”

W analizie ekonomicznej przedstawiono źródło rozkładu płci, jest ono oparte na badaniach klinicznych Oh 2016 i Mantegazza 2015. W analizie wrażliwości testowano szeroki zakres zmienności parametru dotyczącego płci ([REDACTED]) i wpływ na wynik ICUR był znikomy ([REDACTED]), co świadczy, że niepewność związana z rozkładem płci nie jest istotna w analizowanym problemie zdrowotnym.

Analiza wpływu na budżet:

Ad.1. „*Analiza wpływu na budżet: W oszacowaniach uwzględniono pacjentów w stanie bezobjawowym, co nie jest zgodne z zapisami ChPL i projektem programu lekowego, zgodnie z którymi amifamprydyna może być stosowana u pacjentów z wywiadem objawów LEMS. Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano także dane GUS dla populacji ogółem (osoby dorosłe i dzieci), pomimo że ww. dokumenty wskazują na możliwość leczenia jedynie populacji osób dorosłych.*”

LEMS jest chorobą ultra-rzadką. Częstość występowania wynosi od 1 do 2,5 przypadków na milion osób w populacji. Biorąc pod uwagę aktualną liczbę ludności w Polsce (dane Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2016), tj. 38 433 000 osób, liczba chorych na LEMS wynosić może 38-96. Literatura przedmiotu sugeruje, że większość przypadków LEMS z zespołem paranowotworowym rozpoznaje się u osób w średnim wieku a LEMS pierwotne u młodszych dorosłych.² W związku z tym założono, że wszyscy chorzy są dorośli co jest podejściem konserwatywnym. W związku z ograniczoną dostępnością danych epidemiologicznych dla LEMS uznano, że włączenie do BIA pełnej populacji jest podejściem konserwatywnym.

Źródła informacji:

Ad 1. „*Agencja zwraca się z prośbą o przedstawienie wyników badania opublikowanego po dacie złożenia wniosku (Sanders D., Juel V., Harati Y. i in., 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia, Muscle Nerve 2018, 57: 561-568) oraz aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ oraz względem nowych komunikatów DGL.*”

Odpowiedź: Analiza kliniczna została uzupełniona o badanie Sanders 2018 jako dodatkowe badanie opublikowane po dacie złożenia wniosku. W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet zaktualizowano próg opłacalności zgodnie z obwieszczeniem prezesa GUS z dnia 31 października 2018 roku oraz najważniejsze

² Patrz: Hajjar M, Markowitz J, Darras BT. *Lambert-Eaton syndrome, an unrecognized treatable pediatric neuromuscular disorder: three patients and literature review.*, *Pediatr Neurol.* 2014; 50(1): 11-7.

dane dotyczące kosztowe: Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych oraz dane refundacyjne NFZ za rok 2018. Pozostałe koszty są aktualne na dzień złożenia wniosku.

Dodatkowo, Agencja zwraca uwagę, że nie ma dostępu do dokumentu Delphi Panel Report 2014; wśród materiałów uzupełnianych, wraz z raportem HTA ten dokument został dołączony [REDACTED].

Ad 2. *„Zasadnym jest odniesienie się w AKL do problemu różnic w bezpieczeństwie między amifamrydyną, a 3,4-diaminopirydyną (zgodnie z EPAR 2009).”*

Odpowiedź: Analiza kliniczna zostanie uzupełniona o dodatkowe informacje podsumowujące profil bezpieczeństwa formy ufosforylowanej oraz nieufosforylowanej 3,4-diaminopirydyny.

Ad 3. *„Należy przedstawić odpowiednie dowody korelacji wyników skali QMG z jakością życia wg kwestionariusza EQ-5D.”*

Odpowiedź: Do rozdziału opisującego punkty końcowe w analizie klinicznej dodana została informacja z abstraktu konferencyjnego Jarrett 2017 (Jarrett J., Mantegazza R., Sieb J., Datt J., *Establishing a relationship between EQ-5D and QMG in patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, Neuromuscular Disorders 2017, 27: S96-S249).

4. Wskazuje się na brak informacji o konflikcie interesów eksperta, opiniowanego w ramach analizy.

Odpowiedź: [REDACTED]

Załączam nośnik CD-ROM z kopią raportu OTM w wersji 1.1 zgodnej z uwagami otrzymanymi z AOTMiT, oraz z dodatkowymi referencjami.

Z góry dziękuję za przychylne potraktowanie prośb z niniejszego pisma.

Z poważaniem,

Michał Jachimowicz

na podstawie pełnomocnictwa złożonego z wnioskiem refundacyjnym (w aktach sprawy)

W załączeniu:

1. Nośnik CD-ROM zawierający elektroniczne kopie raportu HTA w wersji 1.1 zawierającego uzupełnienia zgodne z uwagami AOTMiT oraz dodatkowe referencje

Do wiadomości:

2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji