

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.19.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Translarna (ataluren) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z dystrofią mięśniową Duchenne’a spowodowaną mutacją nonsensowną w genie dystrofiny, przy wykorzystaniu substancji czynnej ataluren (ICD-10: G71.0)”.

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. Przeskok 2, 00-032 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:

.....

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

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

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

⁵ niepotrzebne skreślić

.....
.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

20.08.2019 Andrzej Rętel

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

20.08.2019 Andrzej Rętel

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 29	<p>„Przy części punktów końcowych nie podano wartości wyjściowych dla każdej z ocenianych grup, jedynie końcowy parametr, np. średnią zmianę wyniku w teście 6MWD, lub sam wynik końcowy bez SD albo bez przedziału ufności.”</p> <p>W analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane, niemniej średnią zmianę wyniku należy traktować jako pełnowartościowy wynik, gdyż w sposób najbardziej miarodajny ocenia efekt leczenia w grupie badanej oraz efekt braku zastosowania terapii w grupie kontrolnej. Brak miar rozrzutu może mieć wpływ na interpretację wyników, jednak należy podkreślić, że w przypadku badań z grupą kontrolną każdorazowo przedstawiano ocenę istotności statystycznej umożliwiającą ocenę danego punktu końcowego.</p>
Str. 29	<p>„Badania włączone do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały populację chorych w wieku ≥ 5 lat (badanie 007) oraz w wieku 7-16 lat (badanie 020), podczas gdy w analizowanym wniosku refundacyjnym populację docelową stanowią chłopcy w wieku ≥ 2 lat, a więc jest to populacja szersza niż ta uwzględniona w badaniach. Należy mieć jednak na uwadze główny punkt końcowy oceniany w badaniach, jakim jest zmiana wyniku 6MWT (six-minute walk test). Podstawowym parametrem ocenianym w 6MWT jest dystans pokonany w czasie 6 minut (6MWD – six-minute walk distance), aczkolwiek w trakcie trwania testu można także zbierać pomiary dotyczące wysycenia krwi tlenem czy też występowania duszności przy zwiększonym wysiłku. Podczas testu badacz nie może chodzić z pacjentem, a także nie może używać zwrotów zachęcających do dalszego wysiłku (Enright 2003). Biorąc pod uwagę powyższe, nie jest możliwe miarodajne przeprowadzenie takiego testu u dzieci w wieku 2 lat;”</p> <p>Badania włączone do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały także populację chorych od 2 r.ż. (Badanie 030) – rozdział 3.9 i 3.12 w Analizie Klinicznej. Analizę dodatkową stanowiły jedynie badania niespełniające kryteriów włączenia i zostały przedstawione wyłącznie jako uzupełniające dane. Badanie 030, mimo określonych ograniczeń wskazanych w AKL, należy traktować jako pełnowartościowe dane, na podstawie których EMA rozszerzyła wskazanie dla atalurenu, umożliwiając leczenie chorym od 2 r.ż. W związku z tym w analizie przedstawiono dane pokrywające w pełni wnioskowaną populację.</p>
Str. 43 oraz uwagi do wyników analizy klinicznej	<p>„Do analizy podstawowej wnioskodawcy włączono dwa randomizowane badania bezpośrednie porównujące ATA względem PLC – badanie 007 i 020, a także metaanalizę tych badań, jednak tylko dla wybranych punktów końcowych i wybranych subpopulacji pacjentów, dla których zaobserwowano największe różnice w efektach. Sugeruje to tendencyjne przedstawianie wyników najbardziej korzystnych dla analizowanego leku z pominięciem tych, dla których nie wykazano różnic między ATA a PLC (...).”</p> <p>Należy podkreślić, że wyniki metaanalizy zostały zweryfikowane przez NICE, która wydała pozytywną rekomendację dla atalurenu. Co więcej wyniki metaanalizy publikowane były na konferencjach, co dodatkowo potwierdza ich wiarygodność. Wykonanie metaanalizy Badania 007 oraz Badania 020 zostało predefiniowane w czasie projektowania Badania 020, dla wybranych punktów końcowych, które w ocenie autorów badania były najistotniejsze z perspektywy wykazania skuteczności atalurenu. Wykonanie analiz w sprecyzowanych populacjach zostało zaakceptowane przez EMA, np. analiza post-hoc w podgrupie ADP, w której spodziewany efekt leczenia atalurenem na zdolność poruszania się jest najbardziej widoczny. Podgrupę tę wyodrębniono głównie na podstawie obserwacji naturalnego przebiegu choroby u chorych przyjmujących placebo, a jej wybór został uznany przez CHMP, zewnętrznych ekspertów oraz przedstawicieli chorych jako naukowo oraz klinicznie uzasadniony. Należy również podkreślić, że celem wyłonienia tak zdefiniowanej podgrupy nie było wykazanie, która populacja najbardziej skorzysta na leczeniu, a ukazanie trudności związanych z wykazaniem efektu klinicznego, co bezpośrednio wiąże się z niejednorodnym naturalnym przebiegiem choroby, o czym wspomniano w czasie poprzedniej oceny leku Translarna®. Zgodnie z opinią ekspertów EMA wykazano na podstawie obserwacji naturalnego przebiegu choroby, że grupą optymalną do wykazania efektu leczenia atalurenem na podstawie 6MWT są chorzy z wynikiem początkowym 6MWD w przedziale 300-400 metrów. U chorych tych zmniejszenie możliwości samodzielnego poruszania się jest znaczne, jednak siła mięśni jest wciąż wystarczająca, aby wykazać efekt leczenia w czasie 48 tygodni. U chorych z wynikiem początkowym >400 m lub z wynikiem początkowym <300 m, odpowiednio stan mięśni jest zbyt stabilny albo utrata siły mięśniowej jest zbyt znaczna, a 6MWD nie jest wystarczająco wrażliwym punktem, aby wykazać istotny statystycznie efekt w czasie 48 tygodni. Zrozumiałe jest, że skuteczność leczenia jest bardziej widoczna w przypadku chorych</p>

	<p>o wyższym stopniu zaawansowania choroby, jednak, jak zauważyli również analitycy AOTMiT, pozytywny trend jest widoczny niezależnie od stopnia nasilenia DMD. Efekt ten jest spodziewany ze względu na fakt, że progresja w DMD nie ma charakteru liniowego, co oznacza, że stopień pogarszania się funkcjonowania wzrasta coraz bardziej wraz z przebiegiem choroby. W związku z tym, niezwykle trudno jest wykazać istotną poprawę w funkcjonowaniu u chorych w łagodniejszym stadium choroby w okresie obserwacji trwającym zaledwie 12 czy 24 miesiące. Dla porównania, u chorych w późniejszych stadiach nawet niewielka zmiana w funkcjonowaniu będzie widoczna i istotna klinicznie – przykładowo w predefiniowanej podgrupie w Badaniu 007 z wynikiem początkowym 6MWD <350 m odnotowano znaczną i istotną statystycznie różnicę między grupą ATA a grupą PLC w przypadku 6MWD (68,2 m, p=0,0053). Skuteczność wykazano także w przypadku chorych z niższym początkowym wynikiem 6MWD. W związku z powyższym zarzut o tendencyjnym przedstawieniu wyników wydaje się krzywdzący i nieuzasadniony, gdyż jak wcześniej wspomniano, wybór punktów końcowych oraz populacji został predefiniowany już w czasie projektowania badania. Ponadto korzystniejszy wynik metaanaliz niż wyników dla każdego z badań odrębnie może być spodziewanym efektem, a ponadto, może stanowić nawet bardziej wiarygodne dane (metaanaliza badań z randomizacją stanowi najbardziej wiarygodne dane m.in. wg wytycznych AOTMiT).</p>
Str. 45	<p><i>Mimo opublikowania drugiego z głównych badań włączonych do przeglądu systematycznego (badanie 020) oraz przedstawienia dodatkowych danych z badań 019 i 030 oraz danych z rejestrów CINRG i STRIDE, w dalszym ciągu nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie długoterminowych korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem atalurenu u chłopców z nmDMD.</i></p> <p>W opinii analityków długoterminowa skuteczność atalurenu została jednoznacznie potwierdzona wynikami z badania STRIDE, zgodnie z którymi leczenie atalurenem opóźnia moment utraty zdolności do samodzielnego poruszania się. Mediana wieku, w którym chorzy przyjmujący ataluren utracili zdolność do samodzielnego poruszania się (w czasie co najmniej 5-letniego okresu obserwacji) wynosiła 14,5 roku, co w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, jest wynikiem korzystnym (mediana 11,0 lat). Jak wiadomo, opóźnienie momentu utraty zdolności do samodzielnego poruszania się, przekłada się w późniejszym okresie na opóźnienie pogorszenia funkcji układu oddechowego a w konsekwencji zgonu. Jak wspominali analitycy AOTMiT utrata zdolności do samodzielnego poruszania się jest szczególnie istotnym klinicznie punktem końcowym w przebiegu nmDMD, co potwierdza także opinia eksperta klinicznego prof. Krystyny Szymańskiej, która jako punkty istotne klinicznie wskazała zaprzestanie samodzielnego chodzenia oraz przeżywalność. Należy dodatkowo podkreślić, że dane pochodzące z badania STRIDE cechują się wysoką wiarygodnością, właściwą dla danych z rejestru.</p>
Tabela 39, str. 56	<p><i>„Wiek początkowy pacjentów uwzględniony w modelu – 8,5 lat jest jednak wyższy niż wiek od którego pacjenci zgodnie z treścią PL mogą stosować ATA”</i></p> <p>Uwaga nie jest zasadna, gdyż wiek początkowy pacjentów w modelu i wiek, od którego można zacząć leczenie zgodnie z rejestracją leku są to różne pojęcia. Wiek początkowy pacjentów w modelu reprezentuje <u>przeciętny</u> wiek chorych w momencie rozpoczęcia leczenia. Jest to prawidłowe rozwiązanie, ponieważ model ekonomiczny ma za zadanie prezentować <u>przeciętny</u> efekt wynikający z zastosowania technologii wnioskowanej w całej populacji docelowej.</p>
Str. 58	<p><i>„W wariancie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej poczyniono założenia właściwe jedynie w perspektywie społecznej – w modelu uwzględniono spadek użyteczności opiekunów, co zostało uznane jako ograniczenie już w 2016 r.”</i></p> <p>W przypadku DMD obniżenie jakości życia opiekunów jest potwierdzonym badaniem wpływem choroby na otoczenie pacjenta. Obniżenie jakości życia opiekunów wynika z świadomości nieuleczalnej choroby dziecka, konieczności zaangażowania się w opiekę nad ciężko chorym dzieckiem i związanej z tym rezygnacji z samorealizacji. Uwzględnienie obniżenia jakości życia opiekunów jest zatem prawidłowym podejściem do analizowanego problemu decyzyjnego. Co więcej uwzględnienie obniżenia jakości życia opiekunów zostało zaakceptowane przez NICE. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że w rozumieniu <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>, perspektywa analizy odnosi się wyraźnie do sfery finansowej analizy ekonomicznej a nie do efektów zdrowotnych.</p>
Str. 58	<p><i>„W modelu nie uwzględniono wszystkich możliwych kosztów różniących. Zgodnie z danymi z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi pacjenci z nmDMD oprócz uwzględnionego w modelu leczenia kortykosteroidami stosują również leczenie kardiologiczne. Poza wózkami inwalidzkimi korzystają także ze sprzętu ortopedycznego. Koszty leków kardiologicznych oraz sprzętu ortopedycznego zostały pominięte w analizie.”</i></p>

	<p>W znajdującej się w dokumentacji analizie uzasadnienia ceny zwrócono uwagę, że leczenie DMD jest wieloaspektowym procesem, który wymaga skoordynowanej opieki prowadzonej przez lekarzy z wielu dziedzin medycyny. Ze względu na niewielką populację i zindywidualizowany przebieg leczenia w analizie ekonomicznej skupiono się na głównych kategoriach generujących koszty, tj. wspólnych dla wszystkich pacjentów i wskazywanych przez ekspertów klinicznych.</p> <p>Należy przy tym zwrócić uwagę, że dane na które powołują się analitycy AOTMiT nie były dostępne dla Wnioskodawcy w czasie opracowania analizy. Tym samym uwzględnienie w modelu 4 z 6 wskazanych w rejestrze technologii należy uznać, za mocną stroną analizy ekonomicznej.</p>
Tabela 40, str. 60	Zaprezentowane w tabeli wyniki nie uwzględniają obniżenia jakości życia opiekunów, co zgodnie z wyjaśnieniem przedstawionym w pierwszej uwadze dotyczącej str. 58 nie odzwierciedla pełni efektów zdrowotnych wynikających z DMD.
Tabela 51. Str. 79 Uwaga I.	<p><i>„Wnioskodawca nie udostępnił danych dla polskich pacjentów pochodzących z trwających prób klinicznych, natomiast udostępnił nieopublikowane dane dotyczące długoterminowej skuteczności”</i></p> <p>Zgodnie z art. 35 ust. 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Prezes AOTMiT może wezwać wnioskodawcę, tylko w przypadku stwierdzenia niezgodności wniosku z wymaganiami określonymi odrębnymi przepisami. Stwierdzenie niezgodności może nastąpić tylko w oparciu o fakty i wiedzę na temat stanu faktycznego. Objaśnienie do uwagi I.b. wskazuje, że niezgodności, których uwaga ta dotyczy, opierają się na przypuszczeniach, co do dostępności dla Wnioskodawcy danych niepublikowanych dla polskich pacjentów. Domysły i przypuszczenia analityków AOTMiT nie wyczerpują okoliczności, o których mowa w art. 35 ust. 2. ponieważ stwierdzenie i domniemanie są to pojęcia wykluczające się. W związku z powyższym uwaga I.b. nie dotyczy niespełnienia zapisów rozporządzenia a jedynie stanowi prośbę analityków AOTMiT o dostarczenie niepublikowanych danych klinicznych.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że wnioskodawca udostępnił na prośbę AOTMiT posiadane opracowane dane dotyczące długoterminowej skuteczności, do czego nie był prawnie zobowiązany, należy stwierdzić, że wnioskodawca dostarczył wszystkie uzupełnienia w zakresie uwagi I.</p>

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

2. 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

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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

* 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.

14