

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.36.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”.

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: Marcin Piekłak

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

wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Orkambi (lumakaftor+iwakaftor) w ramach programu lekowego „Leczenie mukowiscydozy lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (ICD-10 E84)”

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

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 2019 r., poz. 784.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, 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 2018 r., poz. 1510, 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 pozostają we wspólnym pożyciu⁵:

- ~~nie zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.);
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.

Pozostaję pełnomocnikiem spółki Vertex Pharmaceuticals (Poland) Sp. z o.o.

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
4.1.5.; strona 31	<p><i>Brak badań porównawczych dla pacjentów w wieku 2-5 lat (bazowanie jedynie na wynikach jednego badania jednoramiennego – 60 pacjentów).</i></p> <p>W badaniu <i>McNamara 2019</i> nie przeprowadzono oceny względem komparatora jednak dane przedstawione w badaniu po 2 tygodniach od zakończenia terapii LUM+IWA (okres wymywania leku) <u>jednoznacznie wskazują na szybki powrót ocenianych parametrów do wartości zbliżonych do początkowych w przypadku przerwania leczenia.</u> Potwierdza to, iż obserwowana w badaniu poprawa w zakresie ocenianych parametrów <u>wynikała z zastosowania terapii LUM+IWA.</u></p> <p>Dane przedstawione w raporcie na podstawie jednoramiennego badania <i>McNamara 2019</i> dla populacji dzieci w wieku 2-5 lat potwierdzają iż terapia LUM+IWA jest bezpieczna i dobrze tolerowana u chorych w tej grupie wiekowej. <u>Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa były spójne z danymi przedstawionymi dla starszych dzieci.</u> W zakresie oceny skuteczności, wyniki przedstawione w raporcie wskazują iż zastosowanie LUM+IWA u chorych na CF w wieku 2-5 lat <u>wpływa na poprawę w zakresie LCl_{2,5}, stężenia chlorków w pocie, markerów funkcjonowania trzustki i parametrów wzrostu.</u></p>
4.1.5.; strona 32	<p><i>Stosunkowo krótki okres obserwacji w uwzględnionych badaniach, szczególnie dla populacji w wieku poniżej 12 lat (24 tygodnie).</i></p> <p>W opinii analityków okres obserwacji w uwzględnionych badaniach był odpowiedni. Jak podkreślono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> oraz w Dyskusji w <i>Analizie Klinicznej</i> EMA zaleca <u>6-miesięczny czas trwania badania w celu wykazania skuteczności w odniesieniu do czynności układu oddechowego</u> (w oparciu o powtarzane pomiary FEV₁), z (ustaloną w protokole) 12-miesięczną obserwacją dotyczącą bezpieczeństwa.</p>
5.1.3.; strona 79	<p><i>Odsetki poszczególnych grup wiekowych przedstawione przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję w znacznym stopniu odbiegają od założonych przez autorów AE wnioskodawcy. Zdaniem Prof. Dr hab. Halina Batura-Gabryel - Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc pacjenci w wieku 2-5 lat stanowią 30%, pacjenci w wieku 6-11 lat stanowią 35%, a pacjenci w wieku powyżej 12 lat kolejne 35%. Dane NFZ również sugerują wyższe odsetki najmłodszych pacjentów, odpowiednio: 19,4%, 21,3% i 59,3%. Dane NFZ odnoszą się do wszystkich pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10 E84, bez wyszczególnienia pacjentów z rozpatrywaną mutacją. Wyższy odsetek najmłodszych pacjentów (2-5 lat) ogranicza wiarygodność wnioskowania na podstawie przedstawionej analizy, ze względu na fakt, że dla tej grupy wiekowej brak jest danych klinicznych wysokiej jakości (dostępne jedynie badania jednoramienne, dla tej subpopulacji wykorzystano dane z populacji w wieku 6-11 lat).</i></p> <p>Odsetki poszczególnych grup wiekowych zostały przyjęte w modelu na podstawie rejestru amerykańskiego. Profile pacjentów, określające początkową charakterystykę chorych, zostały zaś zebrane z przeprowadzonych badań klinicznych dla leku Orkambi (w populacji 6-11 i 12+). Brak pomiaru parametru FEV₁ w grupie wiekowej 2-5 wymusił przyjęcie założenia o wygenerowaniu określonej liczby profili pacjentów w tym wieku przypisując im początkową wartość FEV₁ zmierzoną w populacji najbliższej wiekowo, tj. 6-11. W momencie przygotowania analizy brak był wiarygodnych danych na temat udziału pacjentów w najmłodszej grupie wiekowej, zatem zasadne stało się wykorzystanie danych z rejestru amerykańskiego.</p>

	<p>Ponadto oszacowanie opiera się na podstawie opinii tylko jednego eksperta co wpływa na wiarygodność przedstawionych wartości (dane NFZ pokazują już niższy udział najmłodszej grupy wiekowej, a więc obrazują przesunięcie w stronę przyjętą w analizie). Niemniej generowanie kolejnych profili pacjentów w wieku 2-5 w modelu tak, aby ich udział wynosił (zgodnie z opinią eksperta) ok. 30% stanowiłoby duże ograniczenie analizy z uwagi właśnie na brak danych klinicznych (pomiarów parametru FEV1) w tej grupie wiekowej, co podważałoby w większym stopniu wiarygodność analizy. W modelu zaimplementowano ponadto konstrukcję, która pozwala na to, że efekt kliniczny osiągniany poprzez przyjmowanie leku w grupie wiekowej 2-5 lat jest uwzględniany dopiero w momencie przekroczenia 6. roku życia. Przesunięcie to powoduje, że efekt w najmłodszej grupie wiekowej nie jest przeszacowany względem grupy starszej, w wieku 6-11 lat.</p>
5.3.3.; strona 90	<p><i>Przyjęcie współczynnika adherencji na cały okres analizy na podstawie badań klinicznych (96,5-99,2% zamiast 80%) – wzrost ICUR o 16,8%. Zdaniem Agencji ten wariant należy uwzględnić jako bardziej wiarygodny niż analiza podstawowa.</i></p> <p>Brak jest polskich danych rejestrowych, które wskazywałyby jakie jest faktyczne stosowanie się do zaleceń lekarskich w kwestii częstości przyjmowanych dawek leku Orkambi. Przyjęte w początkowym okresie leczenia współczynniki adherencji pochodzą z badań klinicznych, w których przyjmowanie przepisanych dawek leku jest ściśle kontrolowana. Odnaleziono badanie retrospektywne zawiera informacje o faktycznym zużyciu iwakafтору (a więc o substancji będącej składową leku Orkambi, stosowanej w leczeniu chorych z mukowiscydozą) w warunkach, które w znacznie większym stopniu są zbliżone do rzeczywistych. Uzasadnia to przyjęcie założenia o niższym <i>compliance</i> niż wynika to z prób eksperymentalnych poza horyzontem badania klinicznego.</p>
5.4.1.; strona 91	<p><i>Kluczowym ograniczeniem (analizy ekonomicznej) jest brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (najdłuższy okres obserwacji to 120 tygodni – około 2,3 roku), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych.</i></p> <p>Okres obserwacji w badaniach był wystarczająco długi aby uchwycić trajektorię zmian wskaźnika FEV1 określającego objętość płucną, kluczowego dla określenia przewidywanej przeżywalności. Nie są dostępne badania długookresowe (kilkuletnie) pozwalające dokładniej zilustrować zmianę funkcji płuc w czasie. Należy podkreślić, iż wraz z momentem wprowadzenia do terapii leków poprawiających wydolność płuc (kolistyna, tobramycyna), zaobserwowano wzrost oczekiwanej długości życia chorych z mukowiscydozę (związany z poprawą parametrów płucnych). Dla wskazanych terapii udowodniono skuteczność terapeutyczną w badaniach krótkookresowych, co ostatecznie przełożyło się na wydłużone przeżycie. Podobnego efektu należy oczekiwać po wprowadzeniu możliwości zastosowania technologii wnioskowanej, tym bardziej, iż jest to leczenie przyczynowe, a nie jedynie łagodzące objawy choroby. Modelowanie efektu terapeutycznego w horyzoncie dożywotnym zostało wykonane na podstawie najlepszych dostępnych źródeł danych, a wykonanie analizy w horyzoncie badania klinicznego należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne z uwagi na brak uchwycenia wszystkich manifestowanych w całym okresie stosowania leku wyników oraz kosztów.</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

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 2019 r., poz. 784.)

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

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