

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.45.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (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 produktu leczniczego Kalydeco (iwakaftor) w ramach programu lekowego: „Leczenie mukowiscydozy (ICD-10 E84)”

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 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 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 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 wiąże 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 45	<p>- brak jakichkolwiek danych porównawczych dla pacjentów w wieku 1-5 lat, jedyne dostępne dane pochodzą z badań jednoramiennych, zatem bez żadnej grupy kontrolnej;</p> <p>W analizie przedstawiono wszystkie dostępne dane dla populacji docelowej, których liczba była ograniczona, ze względu na fakt, iż CF należy do chorób rzadkich, co podkreślono w rozdziale 4. i 6. Analizy klinicznej. Jak wskazali autorzy badania <i>KIWI</i>, badanie zaprojektowano jako jednoramienne, gdyż spodziewano się, że liczba chorych spełniających kryteria włączenia do badania w wieku od 2 do 5 lat będzie niewielka, zwłaszcza biorąc pod uwagę, iż mutacja G551D jest obecna tylko u ok. 4% chorych na CF na świecie. Ponieważ pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu była ocena bezpieczeństwa, liczbę dzieci poddanych ekspozycji na lek można było zmaksymalizować dzięki zastosowaniu takiej metodyki badania. Z kolei w badaniu <i>ARRIVAL</i> uwzględniono dzieci w wieku od 12 do <24 miesięcy. W tym wypadku również można było spodziewać się niskiej liczebności populacji, a więc metodyka badania (badanie jednoramienne) mogła być wybrana z podobnych powodów jak w badaniu <i>KIWI</i>. Ponadto, autorzy badania <i>KIWI</i> wskazali, iż projekt badania został przedstawiony amerykańskim i europejskim agencjom ds. rejestracji leków, które poparły możliwość wnioskowania na podstawie ekstrapolacji wyników dot. skuteczności z badań klinicznych przeprowadzonych wśród starszych chorych. Mimo, że przedstawione dowody naukowe mogą mieć ograniczenia, tak należy mieć na uwadze, iż przeprowadzanie badań klinicznych w tej grupie wiekowej związane jest także z trudnościami natury etycznej. Biorąc pod uwagę etiologię choroby i podobieństwo obserwowanej odpowiedzi na leczenie u chorych >6 lat, można wnioskować, iż rozpoczęcie leczenia we wcześniejszym wieku może przynieść korzyści terapeutyczne w omawianej populacji.</p> <p>- brak danych długookresowych dotyczących skuteczności klinicznej, szczególnie odnosi się to do danych porównawczych (maksymalne okresy obserwacji z fazy RCT dla pacjentów z mutacją G551D, w wieku 6-11 oraz powyżej 12 lat to 48 tygodni), przede wszystkim dla pacjentów z mutacją inną niż G 551D, dla których maksymalny okres obserwacji z fazy RCT to 8 tygodni.</p> <p>- długoterminowa ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iwakaftoru przedstawiona została w oparciu o badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej (<i>PERSIST</i>), w przypadku którego kryterium włączenia pacjentów opierało się na wcześniejszym udziale w 2 badaniach RCT (<i>STRIVE</i>, <i>ENVISION</i>),</p> <p>W analizie przedstawiono wszystkie dostępne dane dla najdłuższych okresów obserwacji z badań klinicznych. Fakt, iż nie są to wyniki dla porównania z grupą kontrolną wynikają z samej metodyki badań, nie są natomiast spowodowane nieuwzględnieniem w analizie wybranych informacji (np. badanie <i>KONNECTION</i> składało się z 8-tygodniowej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej części 1. badania, którą przeprowadzono w schemacie krzyżowym (ang. <i>cross-over</i>) z placebo oraz 16-tygodniowej części 2., stanowiącą fazę przedłużoną badania. W załączniku przedstawiono także wyniki dla oceny skuteczności dla maksymalnego okresu obserwacji – 104 tygodni badania <i>KONTINUE</i>, w którym wzięli udział m.in. chorzy z badania <i>KONNECTION</i>). Należy mieć także na uwadze, iż CF należy do chorób rzadkich, a konieczność spełnienia określonych kryteriów włączenia do badań klinicznych dodatkowo sprawia, że liczebność chorych może być ograniczona. Utrata chorych, obserwowana w większości badań klinicznych, zwłaszcza długookresowych, może mieć szczególne znaczenie w przypadku CF, gdzie redukcja wyjściowo niskiej liczebności próby może zaburzać wnioskowanie statystyczne na temat obserwowanych różnic między grupami (obniżenie liczebności próby zmniejsza moc testu). W tym wypadku zasadną zdaje się ocena efektów terapeutycznych na podstawie badań bez grupy kontrolnej, jednak o większej liczebności ogółem.</p>

	<p>- brak opisu metody randomizacji w badaniach RCT: STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION,</p> <p>- brak opisu metody zamaskowania w badaniach RCT: STRIVE, ENVISION oraz KONNECTION</p> <p>W rozdziale 4. Analizy klinicznej wskazujemy, iż „w przypadku części badań nie przedstawiono informacji na temat zastosowanej w badaniu metody randomizacji i/lub zaślepienia (badania ENVISION, KONNECTION), co wpływa na obniżenie jakości danych z tych publikacji”. Z kolei, w badaniu STRIVE podano informacje na temat przydziału chorych do grup, zastosowanej stratyfikacji i metod randomizacji oraz zaślepienia, co opisano w rozdziale 7.6.2 Analizy klinicznej. Mimo, że autorzy badań ENVISION i KONNECTION nie przedstawili wszystkich informacji na temat ich metodyki, wnioskowanie na podstawie powyższych badań nie powinno być znacznie ograniczone, gdyż określenie ryzyka błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji czy oceną punktów końcowych jest niemożliwe i nie można jednoznacznie wykluczyć, iż zastosowane metody randomizacji i/lub zaślepienia były błędne.</p>
<p>5.4.;</p> <p>strona 112</p>	<p>Największy wpływ na wyniki analizy mają założenia związane z szacowaniem jakości życia – przyjęcie minimalnych wartości parametrów β_1, β_2 oraz β_0 prowadzi na wzrostu ICUR o ok. 45%, 30% i 15%, odpowiednio. Przyjęcie maksymalnych wartości tych parametrów prowadzi do wzrostu ICUR o mniej niż 10%. Również uwzględnienie danych dotyczących użyteczności z alternatywnego źródła (Acaster 2015 zamiast Solem 2016) prowadzi do wzrostu ICUR o ponad 20%. Dodatkowo uwzględnienie compliance z badań służących do estymacji efektywności klinicznej skutkuje wzrostem ICUR o ponad 15%. Można mieć obawy, że w związku z powyższym wynik analizy podstawowej jest zaniżony.</p> <p>Brak zależności liniowej pomiędzy wartościami parametrów funkcji użyteczności a wartością ICUR nie oznacza, iż wynik analizy podstawowej jest zaniżony. Zaobserwowana niesymetryczność nie oznacza, iż do analizy podstawowej wybrano wartości parametrów w taki sposób, aby uzyskać korzystniejszy poziom inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności. Należy zaznaczyć, iż uwzględnienie wartości średnich parametrów funkcji użyteczności uzyskanych przez autorów badania jakości życia chorych prowadzi do uzyskania najbardziej wiarygodnego wyniku analizy.</p> <p>Wartość compliance dla technologii wnioskowanej została oszacowana na podstawie rzeczywistego zużycia technologii wnioskowanej stosowanej w warunkach realnej praktyki klinicznej. Autorzy publikacji Suthoff 2016 podkreślają, iż obniżone zużycie nie ma wpływu na obserwowany efekt terapeutyczny. Należy przypuszczać, iż poziom zużycia leku będzie w praktyce klinicznej odbiegał on tego, zaobserwowanego w warunkach badania klinicznego (zwłaszcza w sytuacji ciągłego podawania leku, bez ograniczeń co do czasu trwania terapii).</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
---	-------

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.)

* 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.

