

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.22.2021
Tytuł:	Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D 59.3 rawulizumabem

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

MICHAŁ OPUCHLIK

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D 59.3 rawulizumabem.

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- 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:

X 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.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

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

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6, str. 30	<p>Uwaga</p> <p>„Na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, Analitycy uważają, iż leczenie polegające na wymianie osocza (plazmafereza) i substytucji osoczem świeżo mrożonym wchodzi w skład aktualnej praktyki klinicznej i może być opcją terapeutyczną szczególnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ekulizumabem. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że decyzja refundacyjna dla leku Soliris w aHUS wygasa z końcem br., w leczeniu PNH dla leku Soliris nie wydano przedłużenia decyzji refundacyjnej, zatem może dojść do sytuacji, w której zamiast leku Ultomiris będą stosowane plazmaferezy oraz wlewy świeżo mrożonego osocza”.</p> <p>Komentarz</p> <p>Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy to ultraradka choroba o podłożu genetycznym o piorunującym przebiegu, zagrażająca życiu, zatem kluczowe jest jak najszybsze przeprowadzenie diagnostyki wykluczającej TTP bądź STEC-HUS.</p> <p>Standardy postępowania klinicznego zalecają stosowanie plazmaferezy (PE) i/lub przetoczeń świeżo mrożonego osocza (PI) każdemu choremu z objawami mikroangiopatii zakrzepowej (TTP lub aHUS), a natychmiast po potwierdzeniu aHUS (wykluczeniu TTP) należy zastosować terapię inhibitorem układu dopełniacza (ekulizumab lub rawulizumab). Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego jasno wskazuje, że ekulizumab (w momencie publikacji stanowiska rawulizumab nie był jeszcze zarejestrowany) stanowił jedyne dostępne, celowane leczenie aHUS. Co więcej, eksperci wskazują, że z uwagi na brak badań porównawczych z randomizacją oceniających zastosowanie plazmaferezy w leczeniu aHUS obecne zalecenia Amerykańskiej Agencji Aferezy (edycja 7.) nie zalecają zastosowania plazmaferezy w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych uwarunkowanych defektami układu dopełniacza. Wg raportu EMA rokowanie w przypadku aHUS przy braku terapii inhibitorami układu dopełniacza jest niekorzystne, natomiast dane z rejestru Schaefer 2018 wskazują, że u 31% dorosłych chorych nieleczonych inhibitorami układu dopełniacza (ekulizumab) rozwinęła się schyłkowa niewydolność nerek w ciągu pierwszego roku od rozpoznania aHUS, natomiast w ciągu 6 miesięcy 25% chorych było przewlekle dializowanych, 19% przeszło przeszczep nerki, a około 67% miało dalsze objawy aHUS, pomimo zastosowania plazmaferezy/wlewu osocza u 57% chorych.</p> <p>Z wyżej wymienionych przyczyn Wnioskodawca nie zgadza się z twierdzeniem Analityków Agencji, iż stosowanie PI/PE powinno być traktowane jako metoda leczenia aHUS. PE/PI jest technologią stosowaną TYLKO DO CZASU potwierdzenia aHUS. Wysoka częstość stosowania PE/PI w Polsce (wyższa niż w innych krajach europejskich)</p>

	<p>wynika z istotnych ograniczeń w dostępie do terapii celowanej (rozumianej w tej sytuacji jako dostęp do produktu leczniczego Soliris®)</p> <p>–</p> <p>1) zakontraktowanie programu lekowego dotyczącego leczenia aHUS zostało umożliwione jedynie 22 ośrodkom (pediatryczne i dla dorosłych łącznie),</p> <p>2) procedura kwalifikacyjna prowadzona przez Zespół Koordynacyjny jest długotrwała, co wymusza wcześniejsze leczenie chorych z wykorzystaniem plazmaferezy bądź wlewów świeżo mrożonego osocza.</p> <p><i>Podejście, jakoby determinantem odrzucenia wyboru technologii opcjonalnej byłoby wygaśnięcie w przyszłości decyzji refundacyjnej dla tego leku, prowadziło do konieczności porównania się w przypadku każdej technologii ubiegającej się o refundację z brakiem leczenia (BSC). Bazując na analizowanym przykładzie, przyjmując analogiczny tok rozumowania, jak Analitycy Agencji, można wyobrazić sobie możliwą sytuację, w której stosowanie plazmaferezy oraz wlewów świeżo mrożonego osocza również przestanie być dostępne wskutek zmian odpowiednich decyzji w przyszłości. Potencjalna możliwość wycofania publicznego dla tych technologii, zgodnie z podejściem Agencji, byłaby wystarczającym powodem do wskazania jako komparator innych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania, aż do pozostawienia jednoelementowego zbioru potencjalnych technologii opcjonalnych w postaci braku jakiegokolwiek interwencji, a więc nienarażonej na wygaśnięcie decyzji o finansowaniu publicznym.</i></p>
<p>Rozdział 4.1.3.2, str. 36</p>	<p>Uwaga</p> <p>„1.zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniu aHUS-311 pacjenci nie mogli być poddawani przewlekłej dializie ze względu na krańcową niewydolność nerek, jednak zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badania ok 90% pacjentów znajdowało się w 4. lub 5. kat eGFR (mediana eGFR wynosiła 10 na 1,73 m²) co wskazuje na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;</p> <p>2. zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniu aHUS-312 pacjenci nie mogli być poddawani przewlekłej dializie ze względu na krańcową niewydolność nerek, jednak zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badania ponad 80% pacjentów znajdowało się w 4. lub 5. kat eGFR (mediana eGFR wynosiła 22 na 1,73 m²) co wskazuje na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;</p> <p>3. liczebność pacjentów we wszystkich badaniach była niewielka;</p> <p>4. badania włączone do analizy to wyłącznie badania jednoramienne”.</p> <p>Komentarz</p>

	<p>1., 2. Kryterium wyłączenia dotyczyło stosowania przewlekłych dializ w momencie badania przesiewowego, nie oznacza to wykluczenia chorych, którzy w historii choroby poddani byli jakiegokolwiek dializie.</p> <p>3. Ze względu na ultra rzadkie występowanie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego niewielka liczebność grup chorych jest uzasadniona.</p> <p>4. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, badanie jednoramienne jest dopuszczalnym źródłem danych w raportach HTA.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2, str. 37</p>	<p>Uwaga <i>„1. ze względu na brak badań dla pacjentów powyżej 18 r.ż. leczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza, wnioskowanie dla tej grupy na podstawie przedstawionych badań obarczone jest niepewnością (dopuszcza się ekstrapolację wyników z populacji pediatrycznej na dorosłych);</i> <i>2. średni wiek pacjentów włączonych do badań nie odpowiada charakterystyce populacji pacjentów w Polsce.”</i></p> <p>Komentarz 1. Nie są dostępne dane przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu stosowanego w terapii aHUS u dorosłych poddanych wcześniejszej terapii ekulizumabem. Brak tych danych stanowi ograniczenie metodologiczne analizy. Dostępne dane dotyczące populacji pediatrycznej wskazują na istnienie korzyści klinicznej związanej ze stosowaniem rawulizumabu i pozwalają wnioskować, że analogiczny efekt obserwowany będzie w populacji dorosłych chorych. 2. Ze względu na fakt, że aHUS jest chorobą ultra rzadką, precyzyjne dopasowanie charakterystyk chorych jest utrudnione.</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str.70</p>	<p>Uwaga <i>„Nie uzasadniono braku próby oszacowania populacji pacjentów stanowiących część wnioskowanego wskazania, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza a będą spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego – oszacowania dokonano na podstawie danych pochodzących ze sprawozdań NFZ dotyczących liczby chorych leczonych ekulizumabem.”</i></p> <p>Komentarz Wnioskodawca przyjął w ramach oszacowania populacji docelowej trend wzrostowy liczby chorych kwalifikujących się do terapii z wykorzystaniem rawulizumabu, uwzględnił zatem, iż w kolejnych latach będą pojawiać się nowo rozpoznani chorzy wcześniej nieleczeni inhibitorami układu dopełniacza, którzy będą spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia RAW.</p>
<p>Rozdział 8, str.77</p>	<p>Uwaga <i>„W związku z faktem, że pacjenci z rzadkimi postaciami aHUS spowodowanymi defektami enzymatycznymi, np. brakiem DGKE nie będą odpowiadać na leczenie inhibitorami układu dopełniacza zasadnym wydaje się wyłączenie takich pacjentów z kwalifikacji do programu”.</i></p>

	<p>Komentarz Chorzy z rzadkimi postaciami aHUS, obarczeni defektami enzymatycznymi warunkującymi brak odpowiedzi na leczenie inhibitorami układu dopełniacza nie będą włączani do programu lekowego na podstawie wyników badania genetycznego, przeprowadzanego w momencie kwalifikacji do badania (Badania przy kwalifikacji, pkt.1.1, podpunkt 11 – badania genetyczne w kierunku przyczyn genetycznych aHUS; leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik).</p>
Rozdział 8, str.77	<p>Uwaga <i>„Wytyczne UpToDate 2021 wskazują jako jedyną opcję terapeutyczną prowadzącą do wyleczenia, połączony przeszczep wątroby i nerek, pacjenci po procedurze tego typu powinni zostać wyłączeni z dalszego leczenia w programie”.</i></p> <p>Komentarz Wnioskodawca zgadza się z treścią uwagi, podkreślając jednocześnie, że całkowite odstępnie od terapii z wykorzystaniem inhibitorów układu dopełniacza ma uzasadnienie jedynie w przypadku jednoczesnego przeszczepienia wątroby i nerek. W przypadku przeszczepienia jedynie nerki, ze względu na wysokie ryzyko nawrotu aHUS, konieczna jest kontynuacja leczenia (czas trwania zależny jest od poziomu ryzyka nawrotu choroby, jakim obciążony jest konkretny chory).</p>
Rozdział 8, str.77	<p>Uwaga <i>„Z uwagi na wartość kliniczną oraz uwagi ankietowanych ekspertów, wytyczne kliniczne, wyniki przeprowadzonych badań oraz dane rzeczywistej praktyki klinicznej, mając na względzie maksymalizację efektu zdrowotnego w populacji docelowej pacjentów z aHUS, niezbędne jest finansowanie u pacjentów zarówno ekulizumabu jak i rawulizumabu z zachowaniem możliwości równoczesnego ich stosowania w szczególnych sytuacjach procesu terapeutycznego pod warunkiem pozytywnej decyzji Zespołu Koordynującego właściwego ds. aHUS. Wyniki pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem w porównaniu do pacjentów, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów układu dopełniacza wykazują większą korzyść i stabilność uzyskanego efektu terapeutycznego”.</i></p> <p>Komentarz Wnioskodawca zgadza się z treścią uwagi.</p>

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

1 Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer*	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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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.