

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.52.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Evrysdi (rysdyplam) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”

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 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 Konflikty 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 Konflikty 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 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:Ewa Nosarzewska-Lewandowska.....

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

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
- dotyczącego:

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 2021 r., poz. 523 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 2021 r., poz. 1285 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)*,
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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

.....23.12.2021 r.....

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

.....23.12.2021 r.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Komentarz Agencji pod tabelą nr 10, str. 19</p>	<p>„Dodatkowo zgodnie z otrzymanymi danymi liczba pacjentów, którzy zakończyli udział w programie lekowym z powodów innych niż zgon w latach 2018-2021 łącznie wyniosła 290. Powyższe może być związane z utartą odpowiedzi na leczenie, wystąpieniem powikłań lub przeciwwskazań do kontynuacji leczenia lekiem Spinraza”.</p> <p>Wskazane dane są nieprawidłowe. Zgodnie z informacjami pozyskanymi dzięki uprzejmości Zespołu Koordynacyjnego dla Programu B.102 prowadzonego od 1 stycznia 2019 r. żaden z pacjentów nie został z programu wyłączony w związku z utratą odpowiedzi na leczenie, czy też nieskutecznością leczenia. Z około 750 pacjentów leczonych obecnie w programie, niecałe 10% zakończyło leczenie z czego <1% w wyniku zgonu lub innych ciężkich działań niepożądanych, <9% ze względu na brak możliwości dalszego podawania nusinersenu (bardzo zaawansowana skolioza).</p>
<p>RYS vs BSC – porównanie bezpośrednie, badanie SUNFISH, str. 51, analiza skuteczności SMA typu 2, str. 123</p>	<p>Dostępne dane analiz podgrup wiekowych z kluczowego badania SUNFISH cz.2 upublicznione w ogólnodostępnych raportach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków jak również Europejskiej Agencji Lekowej sugerują, że skuteczność leczenia, zarówno po 12 jak i 24 miesiącach, mierzona w skalach MFM-32, RULM i HFMSE, zmniejsza się wraz z wiekiem pacjenta. Dla większości ocenianych parametrów, wyniki z powyższych skal, nie osiągają istotności w grupie pacjentów leczonych powyżej 5 roku życia.</p> <p>W wyżej wymienionych analizach znajdziemy również informację, że ekspozycja na rysdyplam zmniejsza się wraz ze wzrostem wieku i masy ciała, z około 40-procentowym spadkiem stężenia leku u dorosłych w porównaniu z niemowlętami. Analizy FDA i EMA zawierają informacje pokazujące przedziały wiekowe leczonych pacjentów, wraz z medianą masy ciała i poziomami ekspozycji na rysdyplam, gdzie poziomy zmniejszają się o około 40 procent od najmłodszych do najstarszych grup wiekowych.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evrysdi EPAR Public Assessment Report EMA/216061/2021, 25 luty 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf 2. Evrysdi US FDA Summary Basis of Approval (SBA), 4 września 2020, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213535Orig1s000TOC.cfm
<p>Zastosowanie leku Evrysdi po terapii nusinersenem, str. 66, pacjenci wcześniej leczeni, str. 124</p>	<p>Ocena efektów innego leku po uprzednim zastosowaniu nusinersenu powinna brać pod uwagę, że średni okres półtrwania nusinersenu w fazie końcowej eliminacji w płynie mózgowo-rdzeniowym szacuje się na od 135 do 177 dni. Zgodnie z obowiązującą charakterystyką nusinersen jest podawany na etapie dawek podtrzymujących co 4 miesiące, aczkolwiek w ramach badań klinicznych były również oceniane inne interwały leczenia. W badaniu fazy 3 CHERISH, na etapie dawek podtrzymujących, nusinersen był stosowany w odstępach co 6 miesięcy. Ocena jakiegokolwiek innego leku zastosowanego przed upływem 6 miesięcy nie będzie zapewne wykazywała efektu nowego leku, a efekt łączyony dwóch terapii.</p>

	<p>Charakterystyka produktu Leczniczego Spinraza 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pl.pdf</p>
<p>Tabela 13, inne uwagi, str. 29</p>	<p>Pragniemy zauważyć, że żadne z prowadzonych badań w ramach oceny skuteczności rysdyplamu nie miało w swojej ocenie jako punkt pierwszorzędowy czy też drugorzędowy z analizą istotności statystycznej, obszaru zaburzeń przełykania/funkcji opuszkowych. Wyciąganie jakichkolwiek wniosków dotyczących poprawy wyżej wymienionych funkcji na podstawie dostępnych badań byłoby zatem niewłaściwe i wprowadzające w błąd. Cytując autorów badania FIREFISH cz.2 „Additional secondary end points that were not included in the hierarchical testing and from which no clinical conclusions can be drawn are listed in the Supplementary Appendix. These end points include survival, freedom from permanent ventilation, and the ability to feed orally at month 12.”¹</p> <p>Dotychczasowe badania kliniczne w obszarze SMA nie analizowały szczegółowo poprawy funkcji przełykania/funkcji opuszkowych stąd większość dostępnych informacji pochodzi z codziennej praktyki klinicznej. W tym zakresie, doniesienia dotyczące leczenia nusinersenem, raportują pierwsze obserwowane poprawy czy też stabilizacje w funkcjach opuszkowych zarówno u dorosłych jak i dzieci.²⁻⁴ Należy mieć na uwadze, że przy ocenie funkcji przełykania, jej poprawie bądź pogorszeniu trzeba uwzględnić wpływ, poza mięśniami facjalnymi, oralnymi, nadgnykowymi, gardłowymi i krtaniowymi, pracy mięśni podpotylicznych, okołokrtańowych i oddechowych, co wskazywałoby na to, że dysfagia w SMA jest efektem nie tylko porażenia opuszkowego, ale również może wynikać z osłabionej pracy mięśni pobudzanych za pośrednictwem nerwów rdzeniowych. Właściwa ocena funkcji opuszkowych jest zatem bardzo złożona i na jej wpływ ma szereg aspektów, nie tylko stosowany lek, ale również właściwa fizjoterapia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Betdzińska M, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. <i>N Engl J Med.</i> 2021;385(5):427-435. doi:10.1056/NEJMoa2102047 2. Tina Duong et al., Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy <i>Neurol Clin Pract Jun 2021, 11 (3) e317-327; DOI: 10.1212/CPJ.0000000000001033</i> 3. Meyer T, Maier A, Uzelac Z, et al. Treatment expectations and perception of therapy in adult patients with spinal muscular atrophy receiving nusinersen. <i>Eur J Neurol.</i> 2021;28(8):2582-2595. doi:10.1111/ene.14902 4. Veerapandiyam A, Eichinger K, Guntrum D, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. <i>Muscle Nerve.</i> 2020;61(2):222-226. doi:10.1002/mus.26769

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

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

* 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.

