

**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 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:

Krzysztof Adamcewicz

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

Evrysdi (rysdyplam) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplamem (ICD-10 G12.0, G12.1)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej OT.4231.52.2021
- Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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.),
- X **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.:
 - X 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

.....

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
Str.26	<p>Uwaga: „Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii 1. Warunki przechowywania rysdyplamu. Lek musi być przechowywany w lodówce w odpowiedniej temperaturze, co jest uciążliwe szczególnie w przypadku przemieszczania się, podróży itp. Niektórzy dorośli pacjenci prowadzący mobilny tryb życia twierdzą, że łatwiej jest im przyjmować nusinersen raz na cztery miesiące, niż rysdyplam codziennie (choć bynajmniej nie są to głosy dominujące). (...) 3. Płodność. U części mężczyzn z SMA niepokój budzi fakt obserwowanego w badaniach na zwierzętach odwracalnego wpływu rysdyplamu na płodność. 4. Stosowanie się do zaleceń. Zagraniczne obserwacje wskazują, że młodzi dorośli czasem lekceważą konieczność codziennego przyjmowania rysdyplamu. „</p> <p>Komentarz: Ad. 1. Konieczność przechowywaniem leku w lodówce w niektórych przypadkach może stanowić pewne utrudnienie, jednak ostatecznie, dla większości chorych mających do wyboru różne drogi podania leku preferowaną drogą może stać się podanie doustne. Droga doustna, oprócz korzyści związanych z działaniem centralnym i układowym, umożliwia wyeliminowanie wszelkich ryzyk związanych z inwazyjną drogą podania nusinersenu, pozwala na ograniczenie utrudnień związanych ze stawieniem się chorego do ośrodka koordynującego, co ma szczególne znaczenie w kontekście trwającej pandemii. Co więcej, dla części chorych, z racji przeciwwskazań do zastosowania nusinersenu, rysdyplam może być jedyną refundowaną opcją leczenia. Należy mieć na uwadze, że rozszerzenie panelu refundowanych opcji terapeutycznych odbyłoby się z korzyścią dla szeroko pojętego środowiska pacjenckiego i umożliwiło lekarzom sprawującym opiekę nad pacjentami z SMA na lepsze dopasowania terapii do indywidualnych uwarunkowań pacjenta.</p> <p>Ad. 3. W ChPL Evrysdi wskazano, że wyniki badań nieklinicznych wskazują, że płodność u mężczyzn <u>może</u> zostać zmniejszona podczas leczenia. Na podstawie obserwacji w badaniach na zwierzętach należy jednak oczekiwać, że wpływ na plemniki będzie odwracalny po zakończeniu leczenia rysdyplamem. Wpływ produktu Evrysdi na płodność mężczyzn nie był badany. Mężczyźni mogą rozważyć przechowanie plemników przed rozpoczęciem leczenia lub po okresie bez leczenia trwającym co najmniej 4 miesiące. Mężczyźni, którzy chcieliby zostać ojcami powinni przerwać leczenie na minimum 4 miesiące. Leczenie można wznowić po poczęciu dziecka.</p> <p>Ad. 4. Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie CDER 2020 (tabela 12, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213535Orig1s000MedR.pdf) w badaniu SUNFISH, w którym uczestniczyli chorzy w wieku od 2 do 25 lat nie zidentyfikowano przypadków <i>non-compliance</i> u chorych poddanych terapii RYS, podczas gdy w grupie BSC zjawisko to zaobserwowano u 1,7% chorych. NICE wskazuje, że doustna droga podania rysdyplamu świadczy o jego innowacyjności, a w praktyce dostępność leku, który można przyjmować doustnie, powinna prowadzić do większego przestrzegania leczenia, a także zapewniać dostęp do leczenia tym, którzy nie mogą podjąć leczenia z zastosowaniem pozostałych opcji terapeutycznych.</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin: 10px 0;"></div> <p>Z uwagi na poważne konsekwencje rozwoju nieleczonej choroby (postępująca niepełnosprawność, a nawet zgon) mało prawdopodobne jest, aby pacjenci dotknięci SMA lekceważyli konieczność przyjmowania leku. Pojawienie się pierwszych zarejestrowanych leków w tej ciężkiej, postępującej i śmiertelnej chorobie jest przez środowisko pacjenckie niezwykle docenione, a korzyści ze stosowania, z uwagi na szeroką społeczną świadomość choroby, powszechnie znane. Niemniej jednak, jak w każdym problemie zdrowotnym, kluczowa jest właściwa edukacja pacjentów na temat schorzenia i zasad prowadzenia terapii.</p>

Uwaga:

[REDACTED]

Komentarz:

Wyniki dla RYS uzyskane z badania FIREFISH, jak również SUNFISH przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 12 oraz 24 miesiące (nie jest jasne dlaczego w AWA wyniki w dłuższym okresie obserwacji nie zostały zaprezentowane).

[REDACTED]

Uwaga:

„Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak badań raportujących długookresową skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii, co wydaje się istotnym ograniczeniem w świetle dożywotnego trwania terapii;
- stosunkowo niska liczebność pacjentów uwzględnionych w badaniach efektywności klinicznej, należy mieć jednak na uwadze rzadki charakter ocenianej jednostki chorobowej;
- badanie FIREFISH stanowiące podstawę dla wnioskowania o skuteczności rysdyplamu w populacji pacjentów z SMA typu 1 stanowi próbę jednoramienną. Brak grupy kontrolnej w badaniu FIREFISH uniemożliwia przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator [REDACTED]. Informacja o skuteczności BSC w populacji włączonej do badania FIREFISH umożliwiłaby częściowo weryfikację wyników porównania z zastosowaniem analizy MAIC;

[REDACTED]

Komentarz:

W AKL przedstawiono szeroki zakres danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa RYS u chorych na SMA dla okresów obserwacji wynoszących 12 i 24 miesiące. Uzyskane przez chorych poddanych terapii RYS w czasie 12 miesięcy efekty zdrowotne utrzymywały się lub ulegały dalszej poprawie w czasie 24 miesięcy. Badania dla RYS nie zostały jeszcze zakończone, dlatego należy spodziewać się wyników w jeszcze dłuższych okresach obserwacji. Istotnym jest jednak, że wyniki badań FIREFISH i SUNFISH zostały opublikowane w formie pełnotekstowej (badanie SUNFISH opublikowano w The Lancet – wyniki zawarte w publikacji pełnotekstowej pokrywają się z tymi, pochodzącymi ze źródeł wskazanych w analizach Wnioskodawcy, źródło: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00367-7)).

Pozostaje niezrozumiałym odstąpienie Analityków Agencji od szerszego zaprezentowania danych dla 24 miesięcy, zwłaszcza w kontekście sformułowania w AWA zarzutu o braku danych długookresowych.

Program badawczy dla rysdyplamu obejmuje zróżnicowaną populację chorych na SMA. W badaniu FIREFISH dotyczącym chorych na SMA typu 1 wzięło udział 58 chorych poddanych terapii RYS, w badaniu SUNFISH dotyczącym chorych na SMA typu 2/3 uczestniczyło 120 chorych leczonych RYS. Biorąc pod uwagę częstość występowania SMA w populacji (choroba rzadka) należy przyjąć liczebność tych populacji jako relatywnie wysoką i zdecydowanie wystarczającą do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej interwencji. Należy dodatkowo podkreślić, że przedłożone analizy poza wyżej wskazanymi chorymi obejmują również dowody kliniczne dla 174 chorych na SMA leczonych uprzednio innymi lekami (w tym 76 chorych leczonych uprzednio nusinersenem) z badania JEWELFISH oraz dla 12 chorych, u których leczenie rozpoczęto w okresie przedobjawowym (spośród nich dla 5 chorych dostępne były wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy).

Badanie FIREFISH jest badaniem jednoramiennym, dla którego dostępne są aktualnie wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące. Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano odpowiednich danych umożliwiających porównanie RYS względem NUS w czasie 24 miesięcy Wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu dodatkowo wyników porównania BSC (naturalny przebieg choroby) względem RYS na podstawie badań FIREFISH i [REDACTED]. Dane te stanowią dodatkowo źródło danych wykorzystanych w modelowaniu przeprowadzonym na

Str. 47
oraz
Str. 88/89,
tabela 62

potrzeby analizy ekonomicznej, z kolei w ramach AKL zostały one przedstawione jako uzupełnienie danych w dłuższym okresie obserwacji.

Należy podkreślić, [REDAKTOWANE] są badaniami dotyczącymi nusinersenu a nie wnioskowanej interwencji, tym samym populacja w nich uczestnicząca ma związek z zarejestrowanym dla rysdyplamu wskazaniem jedynie w kontekście realizacji porównania pośredniego. Dodatkowo bardzo ważne jest wskazanie, że formułowanie przez Analityków Agencji zarzutów w stosunku do dowodów dotyczących rysdyplamu, które tak naprawdę są ograniczeniami wynikającymi bezpośrednio z badań dla nusinersenu jest nadużyciem i może błędnie sugerować znaczące ograniczenia po stronie rysdyplamu.

Uwagi:

[REDAKTOWANE]

- *brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla MFM32, który stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu SUNFISH* [REDAKTOWANE]

„W przypadku objawowego SMA typu 2/3, dla którego dostępne były dowody bezpośrednie dla porównania RYS vs BSC zastosowanie techniki kosztów użyteczności uznano za zasadne. Natomiast w przypadku porównania RYS vs NUS obrana technika i przyjęte w niej różnice w zakresie skuteczności wydają się podejściem wątpliwym. [REDAKTOWANE]

Komentarz:

Ocena badań wstępnie zakwalifikowanych do przeprowadzenia metaanaliz, jak również w niniejszym przypadku – porównania pośredniego, zgodnie ze sztuką jest procesem wieloetapowym. Pierwszy etap oceny zawsze stanowi ocena homogeniczności badań przede wszystkim na poziomie ich metodyki, populacji czy punktów końcowych. Wniosek o braku źródeł heterogeniczności badań na tym etapie oceny nie zawsze jest prognozą pełnej ich homogeniczności na etapie analizy wyników, zwłaszcza w sytuacji, kiedy charakterystyki demograficzne populacji uczestników analizowanych badań są przedstawione w odmienny sposób.

W ramach oceny homogeniczności badań SUNFISH [REDAKTOWANE] ocena przeprowadzona na tym etapie nie wykazała istnienia czynników stanowiących bezwzględne przeciwwskazania do wykonania porównań pośrednich i co więcej, homogeniczność badań była relatywnie wysoka. Wykonawca analizy nie wskazał, jak przytoczono w AWA, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] a że „*Wydaje się, że zaobserwowane rozbieżności w większości są możliwe do zniwelowania w procesie dostosowywania populacji z badania SUNFISH* [REDAKTOWANE], który będzie miał miejsce na etapie prac nad analizą MAIC.” Wniosek ten został oparty na szczegółowej analizie homogeniczności badań. Na tym etapie analizy nie było jeszcze możliwe do przewidzenia jak ostatecznie będą zachowywały się wyniki porównań, dlatego sformułowanie nie mogło zostać przedstawione jako pewne i jednoznaczne. Co więcej, wybranie cech, względem których nastąpi dostosowanie populacji z badań na potrzeby analizy MAIC nie zawsze jest jednoznaczne z tym, że będzie to w pełni możliwe technicznie, obejmie wszystkie cechy i przede wszystkim wyeliminuje rozbieżności pomiędzy badaniami na wszystkich poziomach.

Jest również bardzo istotne, aby podkreślić, iż to populacja z badania dla rysdyplamu była zawężana i dostosowywana do znacznie węższej populacji chorych włączonych do badania dla nusinersenu a nie odwrotnie. Doprowadziło to do znaczącego ograniczenia liczebności populacji chorych leczonych rysdyplamem, dlatego też tak bardzo istotne są wyniki badania SUNFISH przedstawione dla porównania z BSC, gdyż wyniki te nie zostały w żaden sposób ograniczone i jednoznacznie świadczą o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji.

Na potrzeby analizy MAIC dokonano zawężenia a następnie dopasowania populacji z badania SUNFISH do populacji chorych uczestniczących [REDAKTOWANE]. Aby jak najlepiej dopasować populację z badania SUNFISH [REDAKTOWANE] niezbędne było wyeliminowanie tych chorych ze zbioru danych z badania SUNFISH, którzy nie mieli reprezentacji [REDAKTOWANE]. Doprowadziło to do pomniejszenia wielkości populacji chorych z badania SUNFISH o osoby [REDAKTOWANE]

[REDAKCYJNE] Dodatkowo warto podkreślić, że wykluczenie chorych [REDAKCYJNE] może być rozpatrywane jako czynnik mający korzystny wpływ na uzyskane wyniki i ich znaczenie praktyczne. Zasadniczo porównanie rysdyplamu względem nusinersenu dotyczy chorych, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania nusinersenu. Oznacza to przede wszystkim [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE] Tym samym należy stwierdzić, że wykluczenie tej podgrupy chorych z jednej strony zmniejsza wielkość populacji i może negatywnie wpływać na możliwość wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Z drugiej jednak strony uzyskany wynik można traktować jako odzwierciedlenie faktycznej sytuacji klinicznej.

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Wskazano, że w ramach porównań pośrednich nie było możliwe przeprowadzenie porównania dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu SUNFISH, tj. MFM32. Nie jest to jednak ograniczenie badania dla rysdyplamu. Jediną przyczyną braku możliwości przeprowadzenia tego porównania był fakt, iż [REDAKCYJNE]

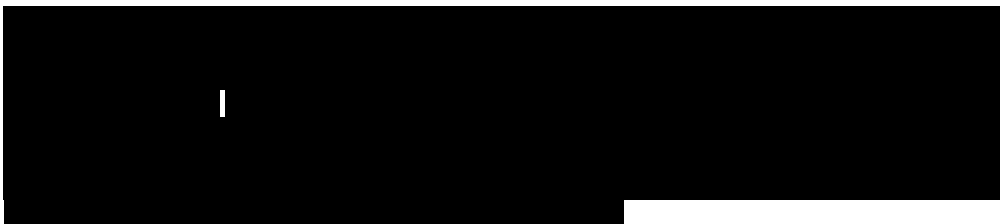

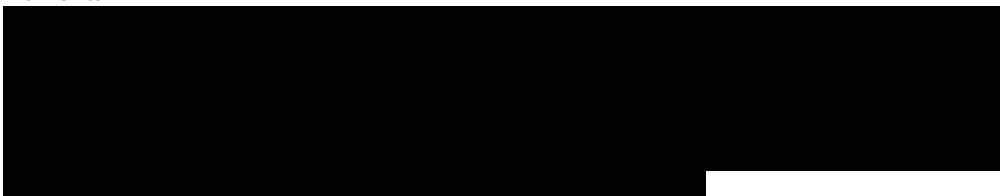
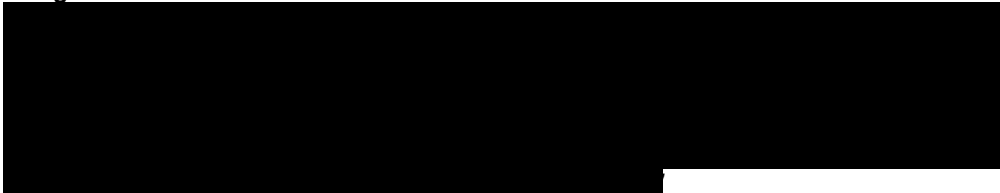
[REDAKCYJNE]

Zgodnie z wytycznymi NICE DSU, w przypadku różnic w homogeniczności populacji, zaleca się zastosowanie analizy MAIC, która umożliwia zniwelowanie różnic w charakterystykach chorych i umożliwia uzyskanie wyników w znacznie mniejszym stopniu obciążonych błędem oszacowania. Należy jednak podkreślić, iż proces zawężania i dostosowywania populacji na potrzeby przeprowadzenia analizy MAIC należy przeprowadzić uważnie i ostrożnie, aby poprawa homogeniczności populacji nie odbywała się kosztem zbyt dużego ograniczenia jej liczebności.


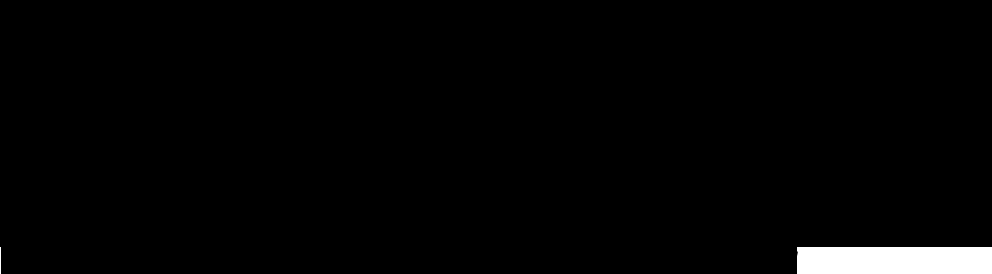

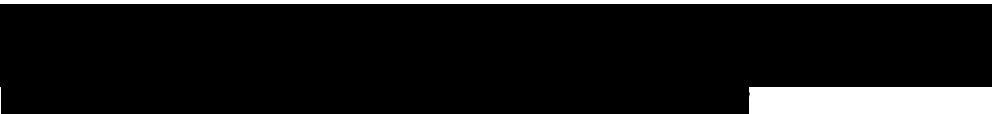

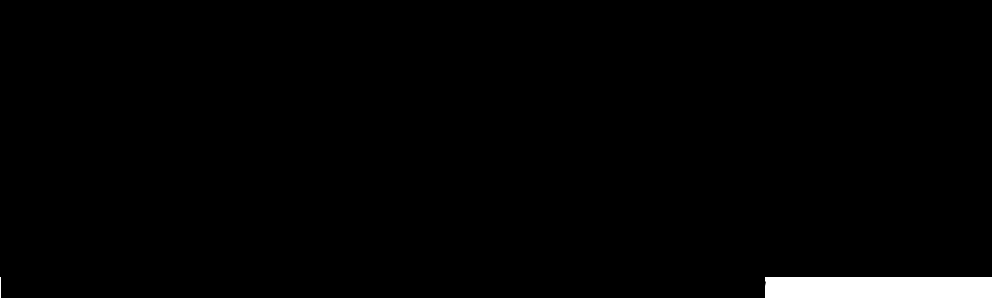
W kontekście wyboru techniki analitycznej w ramach analizy ekonomicznej, zgodnie z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań, jak również Wytycznymi HTA wydanymi przez AOTMiT, analiza podstawowa analizy ekonomicznej powinna zawierać zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych, a także oszacowanie kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Jedynie w przypadku wykazania terapeutycznej równoważności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się zastosowanie analizy minimalizacji kosztów, równoważność ta nie jest jednak zgodna z wnioskami Analizy klinicznej Wnioskodawcy, w której w przypadku szeregu punktów końcowych odnoszących się zarówno do oceny skuteczności, jak i do oceny bezpieczeństwa,




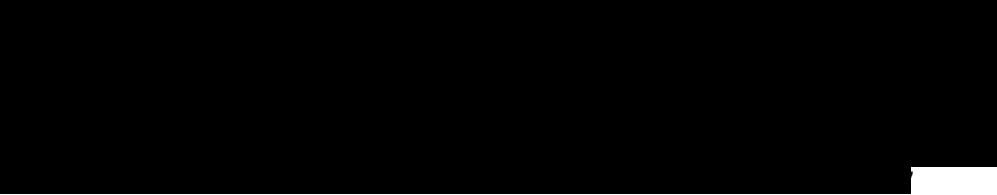

	<p>wykazano znamiennej statystycznie przewagę rysdyplamu. Nie ma zatem podstaw do uznania ocenianych interwencji za równoważne.</p>
<p>Str. 48</p>	<p>Uwaga: „Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: (...) <ul style="list-style-type: none"> Wnioskodawca wskazał, iż w kontekście chorych przedobjawowych należy zauważyć, że obecnie program badań przesiewowych w Polsce obejmujący również diagnostykę w kierunku SMA dopiero zaczyna funkcjonować a na wdrożenie go w pełnym zakresie przewidziano kilkanaście miesięcy. W tym czasie chorzy ze względu na brak wczesnego rozpoznania SMA przed wystąpieniem objawów choroby obejmowani są leczeniem na późniejszym etapie, kiedy rozpoznanie najczęściej stawia się na podstawie objawów i potwierdza się je badaniem genetycznym. Ci sami chorzy w przypadku istnienia już teraz programu badań przesiewowych kwalifikowaliby się do Programu lekowego na etapie przedobjawowym choroby. Należy zatem wnioskować, że wprowadzenie programu przesiewowego spowoduje jedynie przesunięcie w czasie momentu, kiedy chorzy rozpoczynają leczenie. Chorzy przedobjawowi nie są zatem nowymi chorymi, którzy do tej pory nie byli leczeni. Odnosząc się do powyższego komentarza należy zauważyć, iż leczenie pacjentów, u których nie występują objawy generuje koszty i wpływa na bezpieczeństwo podczas gdy nie wpływa na efekty zdrowotne. Jednocześnie nie można wykluczyć, że niewielki odsetek pacjentów może być leczonych pomimo iż w przyszłości wystąpią u nich znikome objawy. Niemniej biorąc pod uwagę opinie ekspertów liczba takich pacjentów jest niewielka, a dodatkowo Program lekowy B.102 już w chwili obecnej uwzględnia możliwość leczenia pacjentów przedobjawowych, co nie zmienia faktu ograniczonych danych w tej grupie pacjentów. Badanie RAINBOWFISH dotyczące pacjentów chorych na SMA presymptomatycznych jest badaniem w fazie rekrutacji. Wyniki dostępne były jedynie dla 12 pacjentów, z czego dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy wyniki dostępne były jedynie dla 5 pacjentów, stąd trudno jest wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w populacji pacjentów przedobjawowych. <div data-bbox="395 999 1398 1084" style="background-color: black; height: 38px; width: 100%;"></div> <p>Komentarz: Stwierdzenie Analityków Agencji, że „leczenie pacjentów, u których nie występują objawy generuje koszty i wpływa na bezpieczeństwo podczas gdy nie wpływa na efekty zdrowotne. Jednocześnie nie można wykluczyć, że niewielki odsetek pacjentów może być leczonych pomimo iż w przyszłości wystąpią u nich znikome objawy” nie ma uzasadnienia w aktualnej wiedzy medycznej, zgodnie z którą rozpoczęcie leczenia niezwłocznie po potwierdzeniu SMA testem genetycznym w okresie przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby jest związane z uzyskaniem najwyższych możliwych efektów zdrowotnych. Głównym narzędziem systemowym, które zostało uruchomione w Polsce w celu odpowiednio wczesnego diagnozowania chorych na SMA jest program badań przesiewowych noworodków. Dzięki niemu możliwe jest zidentyfikowanie chorych przedobjawowych. Oczekiwanym efektem wczesnego rozpoznania choroby oraz niezwłocznego podjęcia leczenia jest zapobieżenie wystąpieniu objawów. Przedstawione przez Analityków Agencji stwierdzenie neguje sens wprowadzania programu badań przesiewowych w Polsce i zaprzecza najważniejszym argumentom klinicznym. Tym samym powinno zostać uznane za całkowicie błędne oraz świadczące o braku zrozumienia wprowadzonych rozwiązań systemowych szczególnie właśnie w kontekście chorych przedobjawowych. Co więcej, sformułowanie takiego stwierdzenia może sugerować brak rzetelnego zapoznania się przez Analityków Agencji z wyczerpującymi opisami problemu zdrowotnego przedstawionymi przez Wnioskodawcę w Analizie problemu decyzyjnego. Należy w tym miejscu podkreślić, że aktualne wytyczne międzynarodowe jasno wskazują konieczność jak najszybszego leczenia chorych na SMA, zaraz po potwierdzeniu diagnozy badaniem genetycznym, zarówno z zakresu genu SMN1, jak i badaniu określających ilość kopii od 1 do 4 (Glascock et al, Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. J Neuromuscul Dis. 2020;7(2):97-100). Ponadto, nie istnieje aktualnie sposób różnicowania chorych na etapie diagnostyki na osoby z SMA, u których z całą pewnością wystąpią objawy choroby i tych, u których one się nie pojawiają, co stanowi jasną przesłankę do wdrażania terapii u wszystkich zdiagnozowanych chorych. Natomiast zgromadzone w analizie dane świadczą jednoznacznie o tym, iż im wcześniej rozpoczęte zostanie leczenie, tym uzyskiwane efekty zdrowotne będą korzystniejsze.</p> <p>Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie rysdyplamu na podstawie relatywnie niewielkiej liczby chorych z badania RAINBOWFISH, dla których dostępne były dane dla 12 miesięcy nie jest, jak wskazano w AWA „<i>trudne</i>” a jedynie wiąże się z pewnymi ograniczeniami.</p> </p>

	<p>Ograniczenia te są porównywalne do tych, jakie zaistniały w procesie refundacyjnym dla nusinersenu, w którym dane na temat chorych przedobjawowych również były bardzo ograniczone, jednak nie spowodowało to wykluczenia tych chorych z populacji docelowej i tym samym do przedmiotowego Programu lekowego do dziś chorzy przedobjawowi mogą być włączani.</p> <p>Dla nusinersenu dostępne są wyniki badania NURTURE, które podobnie jak badanie RAINBOWFISH jest prowadzone z udziałem chorych przedobjawowych. We wniosku refundacyjnym dla NUS w Polsce w 2017 roku, w dossier refundacyjnym uwzględniono jego wyniki. Wyjściowo w badaniu uczestniczyło 20 chorych, jednak w trakcie trwania badania nastąpiła znacząca utrata chorych i ostatecznie po 421 dniach obserwacji wyniki dostępne były już tylko dla 5 chorych. Wartość merytoryczna tych danych jest zatem ograniczona. Najnowsze wyniki badania NURTURE, które obejmują czas trwania leczenia wynoszący do 4,8 lat, nie zawierają informacji dot. mediany czasu leczenia czy informacji o rozkładzie chorych dla kolejnych punktów odcięcia. Istnieje zatem duża niepewność co do tego, czy uzyskane dla najdłuższego okresu obserwacji wyniki nie zostały przedstawione tylko dla pojedynczych chorych.</p> <p>Istnieje ponadto niepewność w jaki sposób analizowano wyniki dotyczące chorych, u których w trakcie trwania badania NURTURE pojawiły się objawy SMA (o chorych bezobjawowych co do zasady można mówić w początkowym okresie leczenia). Co więcej, w przedstawionych danych nie zaprezentowano wyników dotyczących oceny czasu do wystąpienia objawów SMA.</p> <p>Zidentyfikowano wyniki badania NURTURE opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej (publikacja De Vivo 2019), w której mediana okresu leczenia wynosiła 33,9 (zakres: 25,3–45,1) miesięcy, podczas gdy wyniki dla RYS z badania RAINBOWFISH dostępne są dla okresu leczenia, którego mediana wynosi 7,4 (zakres: 1,1–18,1) miesiąca. Ze względu na znaczące różnice w okresach leczenia, jak również brak w publikacji De Vivo 2019 wyników dla punktów końcowych raportowanych w badaniu RAINBOWFISH dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy, nie było możliwe zaprezentowanie porównawczej analizy wyników RYS względem NUS w populacji chorych przedobjawowych. Argumentacja ta została przedstawiona w AKL.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, nie jest uzasadnione przedstawienie, nawet poglądowe, wyników badania NURTURE.</p>
Str. 88, Tabela 62	<p>Uwaga:</p> <p>[Redacted]</p> <p>Komentarz:</p> <p>[Redacted]</p>
Str. 90/91	<p>Uwaga:</p> <p>[Redacted]</p> <p>Komentarz:</p> <p>[Redacted]</p>

	
Str. 91	<p>Uwaga: <i>„Z uwagi na rozpoczynający funkcjonowanie Program badań przesiewowych w Polsce, część pacjentów jest obecnie włączana do terapii nusinersenem przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów. W pojedynczych przypadkach populacja ta może obejmować również pacjentów z rozpoznaniem SMA typu 4. Wnioskodawca dla leku Evrysdi również zakłada możliwość jego stosowania w populacji przedobjawowej, jednakże w analizie ekonomicznej nie odniesiono się do skuteczności i kosztów związanych z rozpoczęciem terapii w tej grupie pacjentów. W przypadku pacjentów presymptomatycznych należy spodziewać się wyższych wartości współczynnika ICUR (do czasu wystąpienia objawów choroby generowane są koszty związane z terapią, natomiast brak jest dodatkowych efektów zdrowotnych). Takim samym ograniczeniem charakteryzowała się analiza przeprowadzona dla leku Spinraza w 2017 r.”</i></p> <p>Komentarz: W przypadku wdrożenia terapii u pacjentów presymptomatycznych należy spodziewać się znacznie mniejszego odsetka rozwijania się objawów klinicznych SMA oraz częstości interwencji związanych ze wspomaganiami oddychania. Wczesne rozpoczęcie terapii może przynieść pacjentom więcej korzyści niż czekanie do wystąpienia objawów. Jest to zgodne z rozumieniem patofizjologii tego stanu, w którym neurony ruchowe są tracone w sposób ciągły, kumulujący się. To właśnie czas do wystąpienia objawów jest parametrem, który ulega modyfikacji ze względu na rozpoczęcie leczenia w fazie przedobjawowej. Wyższe wartości ICUR mogłyby być wykazywane tylko w nieadekwatnie krótkim horyzoncie czasowym. W ujęciu długoterminowym należy spodziewać się znacznych korzyści związanych z rozpoczęciem terapii u chorych presymptomatycznych, co powinno przekładać się na większy inkrementalny uzysk zdrowotny, uzasadniający zawiązką ponoszone koszty związane z wcześniejszym rozpoczęciem terapii.</p> <p>Należy podkreślić, że sumaryczne łączne koszty terapii „objawowych” chorych to nie tylko koszty celowanego leku na SMA, ale również koszty opieki multidyscyplinarnej oraz koszty społeczne jakie ponosi rodzina/opiekunowie chorych. Na opiekę wielospecjalistyczną składa się fizjoterapia, wspomaganie oddychania / wentylacja domowa plus opieka anestetyczna w stanach nagłych, opieka ortopedyczna (w tym operacje skoliozy i fiksacji biodra), gastroenterologiczna, dietetyczna, logopedyczna, psychologiczna oraz POZ. Leczenie na etapie presymptomatycznym zapobiega wystąpieniu nasilonych objawów i umożliwia prawidłowy rozwój, co potwierdzają zarówno badania kliniczne jak i wyniki RWD z krajów w których już wdrożono leczenie na etapie przedobjawowym.</p>
Str. 91	<p>Uwaga: </p> <p>Komentarz: </p>
Str. 91 oraz Str. 95	<p>Uwagi: </p>

	<p>[Redacted]</p> <p>Komentarz:</p> <p>[Redacted]</p>
Str. 92	<p>Uwaga:</p> <p>[Redacted]</p> <p>Komentarz:</p> <p>[Redacted]</p>
Str. 108, tabela 79 oraz Str. 108/109	<p>Uwaga:</p> <p>[Redacted]</p> <p>Komentarz:</p> <p>[Redacted]</p>

	
<p>Str. 108, tabela 79 oraz Str. 109 oraz Str. 112</p>	<p>Uwaga:</p>    <p>Komentarz:</p> 
<p>Str. 109</p>	<p>Uwaga:</p> 

	<p>Komentarz:</p> 
Str. 110	<p>Uwaga:</p>  <p>Komentarz:</p> 
Str. 110	<p>Uwaga:</p>  <p>Komentarz:</p> 
Str. 121	<p>Uwaga: <i>„wnioskodawca nie wskazał żadnych informacji w zakresie refundacji w Wielkiej Brytanii”</i></p> <p>Komentarz: W ramach uzupełnień realizowanych na etapie minimalnych wymagań Analiza Problemu Decyzyjnego została uzupełniona o charakterystykę wstępnej wersji rekomendacji opublikowanej przez NICE. Na tym etapie prac na stronie internetowej NICE zidentyfikowano</p>

	<p>informację, że ostateczna wersja dokumentu zostanie ogłoszona 16 grudnia 2021 roku a więc po dokonaniu zwrotu uzupełnionej dokumentacji do AOTMiT.</p> <p>Niemniej w APD wskazano, że w dokumencie NICE pozytywnie zarekomendowano objęcie finansowaniem rysdyplamu w populacji chorych na SMA 5q w wieku 2 miesięcy i starszych z rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1, 2 lub 3 lub z SMA przedobjawowym i od 1 do 4 kopii genu SMN2. Ostateczna wersja rekomendacji pozostaje w tym zakresie bez zmian. Rekomendacja jest warunkowa. NICE zaznaczyła, że rysdyplam zostanie objęty refundacją w ramach specjalnego programu lekowego, w ramach którego zbierane będą dane dotyczące skuteczności leczenia. Dalsze finansowanie rysdyplamu będzie uzależnione od tych danych.</p>
--	---

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

3. 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

* 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

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.)

* 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.