

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4230.4.2022
Tytuł:	wniosek o objęcie refundacją leku ontozry (cenobamat) we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

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 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:Beata Wójtowicz Dyrektor ds. Polityki Lekowej

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

Ontozry (cenobamat)

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 2022 r., poz. 463 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, 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, 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
- 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 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.

.....

.....

.....

.....

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

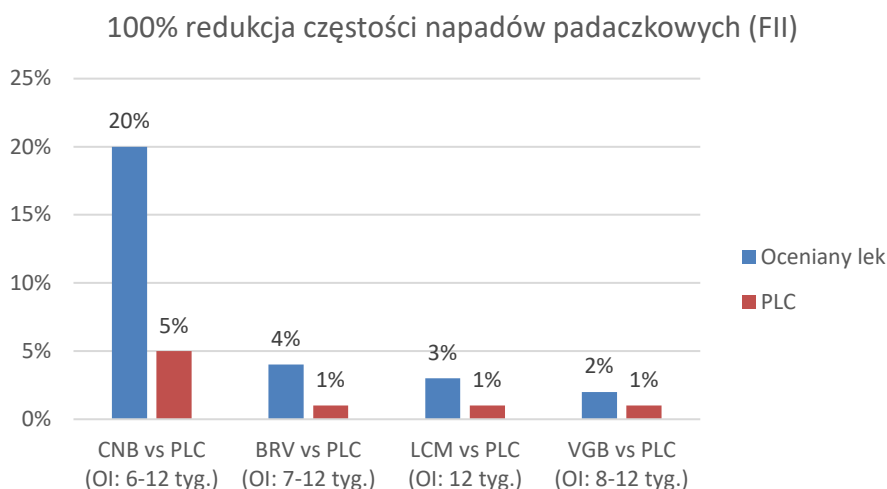
Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 3.6, str. 35</p> <p>Tabela 52, Rozdz. 6.3, str. 90</p> <p>Rozdz. 6.3.1, str. 91</p>	<p>Dotyczy: niepewności miejsca cenobamatu w ścieżce terapeutycznej</p> <p>Odp.</p> <p>Wnioskowane wskazanie refundacyjne cenobamatu zostało zdefiniowane w sposób jasny, przy uwzględnieniu głosu polskich ekspertów klinicznych mających największe doświadczenie w leczeniu padaczki i nie powinno budzić wątpliwości.</p> <p>Umieszczenie leku w ścieżce terapeutycznej, wynikające z proponowanego wskazania refundacyjnego, jest również zgodne z najnowszymi rekomendacjami brytyjskiej agencji NICE, według których cenobamat jest zalecany u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.</p> <p>Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o aktualne polskie wytyczne kliniczne i powszechnie uznane wytyczne brytyjskie NICE. Wszystkie przedłożone przez wnioskodawcę analizy HTA są zgodne ze założonym wskazaniem refundacyjnym.</p> <p>Odniesienie się w analizach, że tuż po wprowadzeniu nowego leku przeciwpadaczkowego na rynek lekarze będą do niego podchodzić w sposób ostrożny, nie jest sprzeczne ani ze wskazaniem rejestracyjnym ani z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym. Natomiast referuje do rozpowszechnienia cenobamatu w populacji docelowej.</p> <p>Cenobamat, jak każdy nowy lek w momencie uzyskania refundacji będzie przejmował część udziałów w rynku. O ich wielkości będą decydować różne czynniki, jak choćby profil działania, ryzyko zdarzeń niepożądanych czy wcześniejsze doświadczenia lekarzy.</p> <p>Zatem wnioskowane miejsce cenobamatu jest pewne i optymalne dla leczenia pacjenta z padaczką lekooporną.</p>
<p>Rozdz. 4.3 Komentarz Agencji str. 70</p>	<p>Dotyczy: podsumowania wyników analizy i braku odniesienia do wyników porównań na podstawie miar bezwzględnych (NNT).</p> <p>Odp.</p> <p>Cenobamat stanowi skuteczną terapię przeciwpadaczkową zarówno w zakresie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, jak i całkowitego uwolnienia od napadów. Kontrolę choroby, definiowaną jako $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych, uzyskiwało nawet 60% chorych, a całkowite ich ustąpienie stwierdzano u 11–28% w zależności od badania i dawki docelowej.</p> <p>Analitycy Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przy EMA¹ zwrócili uwagę, że tak wysoki odsetek pacjentów</p>

ze 100% redukcją napadów padaczkowych jest rzadko obserwowany w badaniach dla leków przeciwpadaczkowych w padaczce lekoopornej. Podobnie autorzy innych opracowań naukowych^{2,3} podkreślają niespotykaną dotąd, wysoką skuteczność terapii skojarzonej z cenobamatem w kontekście całkowitej redukcji napadów padaczkowych, z potencjałem cenobamatu na określenie go mianem terapii przełomowej („a game changer”).

Co prawda wyniki porównania pośredniego cenobamatu ze zdefiniowanymi komparatorami na podstawie miary względnej (OR) nie wskazują na istotne statycznie różnice w zakresie całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych, to jednak **miary bezwzględne świadczą o przewadze cenobamatu nad terapiami alternatywnymi** (dla których możliwe było takie porównanie).

Należy przy tym podkreślić, że starsze leki przeznaczone do terapii padaczki lekoopornej, do których należą uwzględnione w analizie wigabatryna i tiagabina, niezmiernie rzadko pozwalają osiągnąć 100% skuteczność w redukcji napadów padaczkowych. Z tego powodu całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych często nie było raportowane w prowadzonych projektach badawczych, a jeśli pojawiał się taki punkt końcowy, odsetek pacjentów osiągający pełną kontrolę choroby był bardzo niski. Prowadzi to do uzyskania bardzo szerokich przedziałów ufności wyników dla porównania z grupą kontrolną (badania nie miały wystarczającej mocy statystycznej do wykazania przewagi w tym zakresie). To z kolei powoduje brak możliwości wykazania istotności statystycznej wyników w porównaniu pośrednim z cenobamatem.

Niemniej należy pamiętać, że odsetki pacjentów leczonych cenobamatem, uzyskujących całkowite ustąpienie napadów padaczkowych w odnalezionych badaniach naukowych, były każdorazowo znacznie wyższe niż w grupach leczonych terapiami alternatywnymi (patrz wykres).



CNB – cenobamat; PLC – placebo; BRV – brywaracetam; LCM – lakozamid; VGB – wigabatryna; OI – okres interwencji

	<p>1. EMA. (2021) Human medicine European public assessment report (EPAR): Ontozry. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ontozry</p> <p>2. Krauss G. (2020) A Potential Breakthrough for Patients with Drug-Resistant Epilepsy. Johns Hopkins Medicine Dostęp: https://clinicalconnection.hopkinsmedicine.org/news/a-potential-breakthrough-for-patients-with-drug-resistant-epilepsy</p> <p>3. Specchio N, Pietrafusa N, Vigevano F. (2021) Is Cenobamate the Breakthrough We Have Been Wishing for? IJMS 22(17):9339.</p>
<p>Rozdz. 5.2.3, str. 79</p>	<p>Dotyczy: Wyników analizy progowej analizy ekonomicznej</p> <p>Odp.</p> <p>Zgodnie z analizą weryfikacyjną, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ontozry, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED] (oszacowanie względem TGB). Wartość ta jest jednak nieprawidłowa – zgodnie z ze złożoną analizą ekonomiczną cena zbytu netto opakowania CNB przy której koszt uzyskania jednego QALY jest taki sam dla CNB i TGB wynosi [REDACTED], co przekłada się na cenę zbytu wynoszącą [REDACTED]</p> <p>Analizując uzyskane wartości cen progowych, należy zwrócić uwagę również na pozostałe wartości uzyskiwane w porównaniach przeprowadzonych dla pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie, to jest dla porównania CNB vs BRV, CNB vs LCM oraz CNB vs TGB.</p> <p>Cena zbytu netto opakowanie CNB przy której koszt uzyskania jednego QALY jest taki sam dla CNB i BRV wynosi [REDACTED], co przekłada się na cenę zbytu wynoszącą [REDACTED]</p> <p>Cena zbytu netto opakowanie CNB przy której koszt uzyskania jednego QALY jest taki sam dla CNB i LCM wynosi [REDACTED], co przekłada się na cenę zbytu wynoszącą [REDACTED]</p> <p>Cena zbytu netto opakowanie CNB przy której koszt uzyskania jednego QALY jest taki sam dla CNB i VGB wynosi [REDACTED], co przekłada się na cenę zbytu wynoszącą [REDACTED].</p> <p>Należy podkreślić, że uzyskane w analizie ceny progowe względem CUR są wyższe od ceny wnioskowanej w trzech z czterech porównań.</p> <p>Dodatkowo, we wszystkich porównaniach ceny progowe cenobamatu względem komparatorów wyznaczone w oparciu o wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności znacząco przewyższają wnioskowaną cenę preparatu.</p>
<p>Tabela 52, Rozdz. 6.3, str. 90</p>	<p>Dotyczy: pkt. 5 w Tabeli 52 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodność struktury i zmian w analizowanym rynku leków w analizie wpływu na budżet z założeniami dotyczącymi komparatorów,</p>

przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej (brak uwzględnienia zastępowania topiramatu i gabapentyny przez cenobamat)

Odp.

Topiramát i gabapentyna nie powinny być traktowane jako komparatory dla cenobamatu, a przeprowadzone obliczenia dla analizy ekonomicznej i analizy klinicznej w ramach analizy uzupełniającej dla porównań cenobamat vs topiramát oraz cenobamat vs gabapentyna mają charakter dodatkowy. W konsekwencji topiramát i gabapentyna nie zostały uwzględnione jako komparatory w ramach analizy wpływu na budżet, gdyż nie będą zastępowane przez cenobamat.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi polskimi^{1, 2}, jak i powszechnie uznanymi wytycznymi brytyjskimi NICE³, topiramát i gabapentyna umiejscawiane są we wcześniejszych liniach leczenia w stosunku do brywaracetamu, tiagabiny oraz wigabatryny, tj. produktów leczniczych, które zostały wskazane przez wnioskodawcę jako komparatory w przedłożonych analizach.

W ostatniej aktualizacji wytycznych NICE na dzień 27 kwietnia 2022 r., cenobamat umiejscowiony został w II linii leczenia skojarzonego padaczki ogniskowej razem z brywaracetamem, topiramát został wskazany jako lek do stosowania w I linii leczenia skojarzonego, zaś gabapentyna w ogóle nie została uwzględniona w zaleceniach klinicznych dotyczących padaczki ogniskowej.

Dwa pozostałe leki wskazane jako komparatory w przedmiotowych analizach HTA, tj. wigabatryna i tiagabina, rekomendowane są do leczenia w III linii terapii skojarzonej.

Zatem we wszystkich cytowanych wytycznych tj. polskich PTE i PTN oraz brytyjskich NICE – topiramát wskazywany jest jako lek do stosowania na wcześniejszym etapie niż pozostałe cząsteczki. Podobnie, w polskich wytycznych gabapentyna umiejscowiona jest we wcześniejszych liniach leczenia z podkreśleniem, że lek ten powinien być stosowany głównie u starszych pacjentów, a więc w stosunkowo wąskiej grupie chorych, zaś w wytycznych NICE gabapentyna nie jest już rekomendowana.

Mając na uwadze powyższe, brak jest podstaw do wnioskowania, że cenobamat będzie stosowany zamiast gabapentyny czy topiramatu. Brak uznania gabapentyny i topiramatu jako potencjalnego komparatora dla cenobamatu zostało również potwierdzone przez eksperta klinicznego – ██████████, która podczas spotkania z AOTMiT dnia 29 czerwca 2022 r. wskazała, że gabapentyna i topiramát są to leki starszej generacji i aktualnie stosowane są u innych grup pacjentów niż zdefiniowana w analizie populacja docelowa dla cenobamatu.

W związku z powyższym w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono możliwości zastępowania gabapentyny i topiramatu przez cenobamat.

Należy zauważyć, że potencjalne włączenie topiramatu i gabapentyny do analizy wpływu na budżet nie zmieniłoby wydatków inkrementalnych

	<p>płatnika i pacjentów, gdyż ich udział w populacji pacjentów z padaczką pozostałby niezmienny w scenariuszu nowym (tj. w przypadku refundacji cenobamatu).</p> <p>1. Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. (2020) Diagnostyka i leczenie padaczki - rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 16(3):129–144.</p> <p>2. Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. (2019) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. <i>Journal of Epileptology</i> 27(Suplement 1):5–12.</p> <p>3. https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813</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,	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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

wykresu, strony)	

* 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.