

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.44.2022
<b>Tytuł:</b>	Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3

*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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).***

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Krzysztof Kornas .....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3.

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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 DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- 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.~~

---

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

*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.*

.....

.....

.....

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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdział 3.1.2.3., str. 13-14; 6.3.1., str. 69	<p><b>Uwaga:</b>                      „<i>Wątpliwości analityków wzbudza kwalifikacja do nowej grupy limitowej. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. (...) Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto zgodnie z ust. 2 do [wspólnej] grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający (...) podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. (...) Dodatkowo, Rada Przejrzystości, która zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji ma za zadanie wydawać opinie w zakresie zasadności kwalifikacji do wspólnej lub utworzenia nowej grupy limitowej, w treści stanowiska dotyczącego oceny leku Ultomiris w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, uznała za zasadne objęcie refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu.</i>”</p> <p><i>„wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji rawulizumabu do nowej grupy limitowej, szczegóły zostały omówione w rozdziale 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji dotyczącym wnioskowanych warunków objęcia refundacją.”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b>                      Mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone, należy jednak podkreślić, iż rawulizumab jest pierwszym długodziałającym inhibitorem układu dopełniacza z ponad 4-krotnie dłuższym okresem półtrwania niż ekulizumab (51,8 dni ±14,2 dni), dzięki czemu zapewnia natychmiastową, kompletną oraz długotrwałą inhibicję C5. Ponad 4-krotnie wydłużony okres półtrwania pozwolił na znaczne zredukowanie częstości podawania leku w okresie podtrzymującym terapii – ekulizumab podawany jest co 2 tygodnie, natomiast rawulizumab co 8 tygodni.</p> <p>Jak słusznie przytaczają analitycy Agencji, w analizach Wnioskodawcy opisywano, że dla porównania rawulizumab i ekulizumab nie wykazano istotnej statystycznie wyższej skuteczności (w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych na podstawie badań). Jednak w uzasadnieniu AWB wskazano również wyraźnie, że stosowanie rawulizumabu „ze względu na mniejszą częstotliwość podania leków może mieć wpływ na poprawę jakości życia chorych.”. Również w uzasadnieniu stanowiska Rady Przejrzystości cytowanym przez Agencję, wskazywany jest korzystny wpływ rawulizumabu na chorych - „Oba przeciwciała monoklonalne działają podobnie, przy czym ekulizumab jest podawany co dwa tygodnie, a rawulizumab co 8 tygodni, co jest wygodniejsze dla pacjentów.” Ponadto zgodnie z opinią eksperta klinicznego uwzględnioną w AWA „Rozszerzenie</p>

	<p>możliwości leczenia o preparat długodziałający umożliwiający przyjazd do szpitala raz na 8 tygodni zamiast raz na 2 tygodnie. Wielka ulga i poprawa jakości życia i zmniejszenie kosztów dla chorych jak i zmniejszenie kosztów oraz pracochłonności obsługi programu lekowego dla szpitali. Jednoznacznie można rozumieć, że kwestia wygody chorych powinna być tu równoznaczna z polepszeniem ich jakości życia, co może wpływać na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego.”</p> <p>Ponadto, praktyka Ministerstwa Zdrowia w obszarze refundacji w ramach programów lekowych nowych produktów leczniczych skuteczniejszych, bądź takich, których zastosowanie prowadzi do uzyskania korzyści w postaci dodatkowych efektów zdrowotnych spójnie uwzględnia ich finansowanie w ramach odrębnych grup limitowych.</p> <p>W świetle przedstawionych powyżej argumentów, Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż kwalifikacja rawulizumabu do nowej grupy limitowej jest uzasadniona.</p>
<p>Rozdział 3.4.2, str.30</p>	<p><b>Uwaga:</b>  <b>„W związku z tym, że rawulizumab blokuje układ dopełniacza dłużej – okres półtrwania ok. 48 dni, a ekulizumab ma okres półtrwania w fazie eliminacji 11,3 ± 3,4 dni, ryzyko wywołania zakażenia meningokokowego/posocznicy wzrasta, należałoby rozważyć, czy podmiot odpowiedzialny nie powinien pokryć kosztów szczepień pacjentów przed rozpoczęciem leczenia”</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b>  Należy odnotować, że zapisy ChPL dla ekulizumabu i rawulizumabu w zakresie ryzyka występowania zakażenia meningokokowego są niemal identyczne i nie różnicują częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy tymi lekami. W obu przypadkach częstość występowania zakażeń meningokokowych zakwalifikowano do kategorii: niezbyt często. Ponadto opis postępowania związanego z szczepieniami jest taki sam dla obu produktów.</p> <p>Zgodnie z zapisami ChPL Ultomiris: <u>U pacjentów leczonych rawulizumabem zgłaszano występowanie ciężkich przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. U pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej.</u> Tym samym nie jest to zdarzenie specyficzne dla produktu leczniczego Ultomiris® ani też o udowodnionej wyższej częstości występowania u chorych.</p>
<p>Rozdział 3.4.2, str.30</p>	<p><b>Uwaga:</b>  <b>„Ryzyko nawrotu choroby uzależnione jest od genotypu, wobec powyższego proponuję aby podmiot odpowiedzialny pokrywał koszty badania genetycznego u każdego włączonego do leczenia pacjenta.”</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p>

	<p>Zgodnie z zapisami programu lekowego badania genetyczne stanowią jeden z elementów badań diagnostycznych niezbędnych do kwalifikacji pacjenta do programu lekowego.</p> <p>W związku z powyższym założono, iż koszty badań genetycznych, tak jak i pozostałych badań diagnostycznych niezbędnych do kwalifikacji pacjenta do programu lekowego oraz monitorowania leczenia, będą rozliczane zgodnie z Zarządzeniem NFZ w ramach wyceny produktów rozliczeniowych 5.08.08.0000104 Diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) – 1 rok terapii oraz 5.08.08.0000105 Diagnostyka w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) – 2 i kolejny rok terapii dla Programu leczenia aHUS.</p>
<p>Rozdział 6.3., Tabela 53., str. 68; Rozdział 6.3.1., str. 69</p>	<p><b>Uwaga:</b> <i>„opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź kliniczną, mając na uwadze przybliżoną roczną zapadalność oraz dotychczasowe dane jest niewystarczający”</i></p> <p><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><b>Odpowiedź:</b> Wnioskodawca w przedstawionej <i>Analizie wpływu na budżet</i> oparł oszacowania liczebności populacji docelowej na dostępnych sprawozdaniach NFZ dla programu lekowego. W analizie opisano dokładnie przeprowadzoną prognozę danych dla populacji docelowej dla rawulizumabu, posługując się danymi z programu leczenia ekulizumabem. Prognoza danych dla kolejnych lat horyzontu bazująca na danych dla EKU zakłada trend wzrostowy, uwzględnia więc zwiększenie liczby nowodiagnozowanych chorych, która w przypadku refundacji RAW mogłaby kwalifikować się do leczenia tym lekiem (nie była wcześniej leczona EKU). Chorzy leczeni wcześniej EKU stanowią grupę zgodną z danymi ze sprawozdań NFZ, na których przeprowadzono prognozę danych. Oszacowanie populacji docelowej obejmuje więc łącznie, pełne wskazanie (zarówno chorych leczonych wcześniej ekulizumabem, jak i chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami dopełniacza).</p> <p>Ponadto, w dalszych oszacowaniach Analizy wpływu na budżet uwzględniono zróżnicowane udziały dla chorych leczonych wcześniej EKU i chorych nowo rozpoznanych, nieleczonych wcześniej inhibitorami układu dopełniacza. Żadna z subpopulacji wyróżnionych w ramach wskazania nie jest więc pomijana.</p>
<p>Rozdział 6.3., Tabela 53., str. 68</p>	<p><b>Uwaga:</b> <i>”komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy jest refundowany obecnie ekulizumab, który stosowany jest również przez dzieci o masie ciała z przedziału 5-10 kg nieuwzględnionych przez wnioskodawcę w AWB”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p>

	<p>W <i>Analizie wpływu na budżet</i> nie uwzględniono oddzielnie liczby chorych z przedziału 5-10 kg, gdyż według dostępnych danych ze <i>Statystyk NFZ</i> w programie lekowym nie było chorych poniżej 1.r.ż. leczonych ekulizumabem, a to głównie pacjenci pediatryczni z tej grupy wiekowej charakteryzować się mogą masą ciała ze wskazanego przedziału. Założenie to łączy się oczywiście z pewną niepewnością, jednak nie pominięto rozważań nad grupą chorych leczonych ekulizumabem z masą ciała 5-10 kg, zaznaczając również, że przyjęte założenie nie powinno łączyć się z dużymi ograniczeniem analizy.</p>
<p>Rozdział 3.6, str. 32, Rozdział 6.3., Tabela 53., str. 68</p>	<p><b>Uwaga:</b> <b>„Analitycy zauważają, 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”</b></p> <p><b>„technologię alternatywną stanowią także plazmafereza i podawanie świeżo mrożonego osocza, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy”</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Standardy postępowania klinicznego zalecają stosowanie plazmaferezy (PE) i/lub przetoczeń świeżo mrożonego osocza (PI) każdemu choremu z objawami mikroangiopatii zakrzepowej (TTP lub aHUS), jednak 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.</p> <p>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 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>W związku z powyższym, biorąc pod uwagę standardy postępowania klinicznego, terapia inhibitorem dopełniacza stanowi jedyne celowane leczenie aHUS, a więc to aktualnie refundowany ekulizumab jest odpowiednim komparatorem dla rawulizumabu.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. str. 37-38</p>	<p><b>Uwaga</b> <b>„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 m<sup>2</sup>) co wskazuje na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;</b></p>

	<p><b>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 m<sup>2</sup>) co wskazuje na prawdopodobną konieczność stosowania dializ u tych pacjentów;</b></p> <p><b>3. liczebność pacjentów we wszystkich badaniach była niewielka;</b></p> <p><b>4. badania włączone do analizy to wyłącznie badania jednoramienne”.</b></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>1., 2. Kryterium wyłączenia pacjentów do badań dotyczyło stosowania przewlekłych dializ w momencie badania przesiewowego (definiowanej jako regularna dializa z powodu schyłkowej niewydolności nerek), nie oznacza to wykluczenia chorych, którzy w historii choroby poddani byli jakiegokolwiek dializie.</p> <p>3. Ze względu na ultrazadkie występowanie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego niewielka liczebność grup chorych jest uzasadniona, ponieważ utrudnione jest zrekutowanie odpowiedniej liczby chorych. Należy zwrócić uwagę, że w Assessment Report dla produktu leczniczego Ultomiris<sup>®</sup> EMA zgłosiła uwagi co do wielkości populacji dla najmłodszej podgrupy dzieci, co ostatecznie skutkowało zawężeniem zarejestrowanego wskazania do populacji chorych o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg. Nie zgłoszono natomiast uwag odnośnie wielkości populacji dla pozostałych grup chorych w badaniach klinicznych.</p> <p>4. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, badanie jednoramienne jest dopuszczalnym źródłem danych w raportach HTA, co więcej jest to typowa i akceptowalna metodyka badań w przypadku chorób rzadkich. Zgodnie z opinią EMA wyrażoną w Assessment report dla produktu leczniczego Ultomiris<sup>®</sup>, pomimo, że naturalnym komparatorem w badaniach klinicznych dla rawulizumabu wydaje się być ekulizumab, uwzględniając niską częstość występowania aHUS oraz ciężkość objawów, brak badań z grupą kontrolną uznano za akceptowalny. Wielkość próby w badaniu randomizowanym o metodyce <i>non-inferiority</i> musiałaby być co najmniej dwa razy większa (&gt;100) a badanie powinno obejmować dwa razy więcej ośrodków (&gt;300). Tym samym CHMP uznało jako adekwatne i akceptowalne badania jednoramienne (EMA/H/SA/3331/2/2016/II).</p>
<p>Rozdział 4.1.2, str. 38</p>	<p><b>Uwaga:</b></p> <p><b>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);</b></p> <p><b>2. średni wiek pacjentów włączonych do badań nie odpowiada charakterystyce populacji pacjentów w Polsce;</b></p> <p><b>3. odnaleziono jedynie badania prospektywne, jednoramienne dla RAW i komparatora, o zróżnicowanych okresach obserwacji i liczebności populacji, co obniża ich wiarygodność.</b></p>



	<p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>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. Co więcej dowody te zostały uznane, za wystarczające przez EMA, aby umożliwić rejestrację leku w analizowanym wskazaniu, bez dodatkowych zawężeń w populacji dorosłych.</p> <p>2. Ze względu na fakt, że aHUS jest chorobą ultraradką, precyzyjne dopasowanie charakterystyk chorych jest utrudnione. Należy jednak wskazać, że badania włączone do analizy obejmowały zarówno populację dzieci (mediana wieku 5,2 w grupie nieleczonej wcześniej ekulizumabem i 12,5 w grupie leczonej wcześniej ekulizumabem) oraz dorosłych (średnia wieku 41 lat).</p> <p>3. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedynie badania prospektywne, jednoramienne dla RAW i komparatora, należy jednak wskazać, iż w celu wykonania porównania interwencji z komparatorem zastosowano metodę „propensity scoring”, która pozwala na zredukowanie obciążenia selekcyjnego podczas szacowania średniego efektu oddziaływania interwencji na badane jednostki. Kluczowym etapem metody jest ocena dopasowania grupy kontrolnej do grupy poddanej działaniu interwencji – jakość dopasowania grup stanowi o jakości szacowanych wyników. Dzięki tej operacji obserwowane różnice w wynikach można przypisywać zastosowanej interwencji, a nie różnicom w charakterystykach chorych wynikających z braku losowości podczas włączania do poszczególnych grup. Porównanie wyników zbalansowanych przy pomocy metody „propensity scoring” przewyższa wiarygodnością wnioskowanie oparte o zestawienie danych „naive”.</p>
<p>Rozdział 6.3., Tabela 53., str. 68</p>	<p><b>Uwaga:</b> <i>„założenia zostały przyjęte przez wnioskodawcę na podstawie danych udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny, wskazujących na dynamikę udziałów RAW na innych rynkach, wnioskodawca nie wskazał jednak uprawnionego źródła informacji, nie przedstawiono również zestawu danych pozwalającego na weryfikację tak skonstruowanych założeń”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Wnioskodawca, w celu uzyskania jak największej wiarygodności oszacowań dotyczących udziałów wnioskowanej technologii w rynku uwzględnił źródła dotyczące sprzedaży na innych rynkach, które z dużą dokładnością mogą przybliżyć kształtowanie się realnego rozkładu udziałów w polskiej praktyce klinicznej. Takie podejście pozwala na zapewnienie odpowiedniej wiarygodności analizy w związku z wykorzystaniem rzeczywistych danych, które obrazują skalę zmian po wprowadzeniu na rynek i rozpoczęciu finansowania z budżetu płatnika terapii rawulizumabem. W opinii Wnioskodawcy przedstawione dane stanowią najbardziej wiarygodne źródło informacji dotyczące kształtowania się rynku ekulizumabu i rawulizumabu.</p>

<p>Rozdział 6.3., Tabela 53., str. 68</p>	<p><b>Uwaga:</b> <i>„w modelu elektronicznym szacunki sprzedaży są błędnie uzależnione są od wariantu RSS”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> W modelu elektronicznym szacunki sprzedaży wnioskowanego leku (wielkości opakowań) przedstawione w arkuszu BIA_Model wskazują spójne wartości dla opcji RSS i bez RSS oraz tych przedstawionych w dokumencie <i>Analizy wpływu na budżet</i>. Przy czym pamiętać należy, że przy zmianach parametrów, ze względu na konstrukcję modelu, konieczna jest aktualizacja wyników za pomocą przycisku makra (zgodnie z informacją uwzględnioną w pliku elektronicznym).</p>
<p>Rozdział 8, str. 74, rozdział 11, str. 82</p>	<p><b>Uwaga:</b> <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><b>Odpowiedź:</b> Badania przy kwalifikacji do programu obejmują przeprowadzenie badania genetycznego (leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik). W związku z czym chorzy z rzadkimi postaciami aHUS, obarczeni defektami enzymatycznymi warunkującymi brak odpowiedzi na leczenie inhibitorami układu dopełniacza, na podstawie wyników badania genetycznego nie będą włączani do leczenia lub nie będą kontynuowali leczenia po podjęciu takiej decyzji przez Zespół Koordynacyjny.</p>
<p>Rozdział 3.4.2, str. 31, Rozdział 8, str. 74, rozdział 11, str. 82</p>	<p><b>Uwaga:</b> <i>„Ekulizumab przez 3 miesiące w ostrym okresie pierwszego rzutu, kiedy ustalana jest dawka i skuteczność leczenia oraz dla dzieci &lt;10kg przez okres do osiągnięcia granicznej dla rawulizumabu wagi jest jedyną technologią medyczną. Rawulizumab po 3 miesiącach skutecznego leczenia ekulizumabem”</i> <i>„Z rawulizumabu nie skorzystają: nowo kwalifikowani przez pierwsze 3 miesiące stosowania ekulizumabu i ustalenia skuteczności jego działania. Dzieci &lt;10kg.”</i> <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><b>Odpowiedź:</b></p>

	<p>Istotne jest podkreślenie faktu, że skuteczność rawulizumabu została udowodniona w całej wnioskowanej populacji, tj. u chorych leczonych wcześniej ekulizumabem jak i nieleczonych tym lekiem, a wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.</p> <p>Dodatkowo zapisy programu lekowego definiują, iż przy kwalifikacji pacjentów do programu lekowego każdorazowo wymagana jest akceptacja Zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia aHUS. Jednocześnie w pierwszym roku leczenia ośrodek prowadzący występuje do Zespołu Koordynacyjnego z wnioskiem o kontynuację terapii po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po kolejnych 6 miesiącach, w kolejnych latach co 12 miesięcy. <u>Co za tym idzie, dobór terapii najbardziej odpowiedniej dla danego pacjenta pozostaje w rękach lekarza prowadzącego oraz Zespołu Koordynacyjnego zarówno w momencie kwalifikacji do programu, jak i w trakcie trwania leczenia.</u></p> <p>Dlatego też uwzględniając zarówno względy merytoryczne, jak i etyczne, szczególnie istotne jest zapewnienie dostępu do leczenia rawulizumabem dla chorych w pełnej populacji, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. <u>Jednocześnie umożliwienie dostępu do leczenia zarówno ekulizumabem, jak i rawulizumabem pozwoli na wybór przez lekarza najbardziej optymalnej opcji terapeutycznej dla danego pacjenta.</u></p>
--	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

<sup>6</sup> 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.)

--	--

\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.