

**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.423.1.12.2023
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Nexviadyme (avalglucosidasum alfa) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Pompego (ICD-10 E74.0)”

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

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikty 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:**

.....Kinga Koćmierowska-Bobryk.....

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Nexviadyme (avalglucosidasum alfa) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą Pompego (ICD-10 E74.0)”.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

dotyczącego: .....

<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. 2023 poz. 826)

<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. 2022 poz. 2561 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. 2022 poz. 2561 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....OT.423.1.12.2023.....
- 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 pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 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.

..... Pełnomocnik wnioskodawcy w procesie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu Nexviadyme. Pracownik Sanofi-Aventis Sp. z o.o.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

#### **Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

**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>
Rozdz. 4.3, str. 32	<p>Ograniczona liczba pacjentów pediatrycznych w badaniu COMET nie jest konsekwencją nieprawidłowej metodyki badania, lecz odzwierciedla strukturę populacji docelowej wynikającą z postępującego charakteru choroby oraz istniejących trudności diagnostycznych w rozpoznawaniu choroby Pompego. U pacjentów z postacią późną, choroba Pompego ujawnia się dopiero po pewnym czasie (zwykle w dorosłości), a ze względu na rzadkość jej występowania w populacji (choroba ultraradka), niespecyficzne objawy oraz brak powszechnych badań przesiewowych, postawienie prawidłowego rozpoznania jest zwykle opóźnione o wiele lat. Zgodnie z danymi z rejestru dla choroby Pompego (<i>Pompe Registry</i>), średni wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów w przypadku postaci późnej wynosi 26,5 lat, natomiast średni w momencie postawienia rozpoznania – 33,5 lat<sup>1</sup>. Dostępne dane wskazują również, że spośród pacjentów z postacią późną, choroba Pompego ujawnia się między 1. a 12 r.ż. jedynie u ok. 21% chorych. Jednocześnie w tej grupie pacjentów, obserwuje się największe opóźnienia w rozpoznawaniu choroby (<i>diagnostic gap</i>) z medianą opóźnienia wynoszącą blisko 13 lat<sup>2</sup>. Wobec powyższego pacjenci, u których pierwsze objawy choroby Pompego wystąpiły we wczesnym dzieciństwie, w większości zostali prawidłowo zdiagnozowani dopiero w wieku nastoletnim lub dorosłości. Podsumowując, charakterystyka populacji badania COMET odzwierciedla strukturę wiekową populacji docelowej, a co za tym idzie warunkują wysoką wiarygodność zewnętrzną badania.</p> <p>W odniesieniu do badania mini-COMET, mimo iż zostało ono przeprowadzone na nielicznej próbie, co wiąże się z ograniczeniami metodologicznymi, w tym dla wnioskowania statystycznego, badanie to stanowi najlepsze dostępne dowody naukowe, wskazujące na korzyści z zastosowania awalglukozydazy alfa w populacji z postacią wczesną choroby Pompego. Należy bowiem zauważyć, iż u wszystkich pacjentów poddanych terapii awalglukozydazą alfa dochodziło do poprawy lub stabilizacji stanu pacjenta w zakresie parametrów sprawności motorycznej, oceny kardiologicznej i jakości życia oraz istotnego statystycznie zmniejszenia markerów laboratoryjnych choroby Pompego, także w dłuższych okresach obserwacji, tj. do 97 tyg. Jednocześnie należy zauważyć, iż brak zastosowania leczenia u pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego prowadzi do zgonu chorego w 1. roku życia, co potwierdza skuteczność kliniczną awalglukozydazy alfa w tej populacji. Pomimo ograniczonych dowodów naukowych, zarówno eksperci kliniczni, jak i światowe agencje HTA (PBAC, NICE, HAS) rekomendują stosowanie i finansowanie awalglukozydazy alfa u pacjentów z postacią wczesną.</p> <p><sup>1</sup>Kishanani et al. The Pompe Registry: 10 years of data. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i>. 2015(2):S65  <sup>2</sup>Wilson et al. Characteristics associated with delays in diagnosis of pompe disease among patients enrolled in the pompe registry. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i>. 2012; 21(Suppl 3):456-457</p>
Rozdz. 8, str. 57	<p>W ramach uwag do zapisu programu lekowego, przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych oraz Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej wskazali, że zachodzi konieczność udostępnienia awalglukozydazy alfa nie tylko pacjentom z ciężkimi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia alglukozydazą alfa, ale również w sytuacji, w której lekarz prowadzący uzna za korzystne zamianę leczenia z alglukozydazy alfa na awalglukozydazę alfa. Należy podkreślić, iż pierwotnie przedłożony z wnioskiem refundacyjnym projekt programu lekowego zawierał zapis <i>„Dopuszcza się zamianę enzymatycznej terapii zastępczej (...) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię po ocenie parametrów oddechowych, mięśniowych lub dotyczących jakości życia zamiana taka może przynieść korzyść terapeutyczną dla pacjenta”</i>, jednak na etapie konsultacji i modyfikacji programu w Ministerstwie Zdrowia, zapis ten został usunięty oraz zastąpiony mniej korzystnym z perspektywy pacjenta. Podmiot odpowiedzialny zgadza się ze stanowiskiem ekspertów o konieczności udostępnienia awalglukozydazy alfa, tj. terapii nowoczesnej, skutecznej i bezpiecznej, wszystkim pacjentom, którzy mogliby odnieść z niej korzyści, w tym również pacjentom obecnie leczonym alglukozydazą alfa.</p>
Rozdz. 2, str. 9, Rozdz. 5, str. 44, str. 47, Rozdz. 12 str. 67	<p>Dodatek EviDICE został dołączony do dokumentacji składanej wraz z wnioskiem o refundację preparatu Nexviadyne®, pozwala on na zmianę parametrów przez użytkownika, a zatem jest możliwe odtworzenie wszystkich kalkulacji przeprowadzonych na potrzeby analiz oraz przetestowanie wszystkich scenariuszy podanych w analizie.</p>

<p>Rozdz. 2, str. 9, Rozdz. 12 str.67</p>	<p><b>Podział pacjentów z chorobą Pompego na pacjentów z postacią wczesną oraz późną nie jest tożsamy z podziałem tych pacjentów wg wieku (w szczególności na dzieci i dorosłych).</b> Dostępne dane epidemiologiczne nie pozwalają na wyznaczenie liczebności populacji docelowej w podziale na pacjentów z postacią wczesną oraz pacjentów z postacią późną choroby. Dostępne są wprawdzie dane o zapadalności dla obu postaci, ale ze względu na różny przebieg kliniczny i różną śmiertelność – wskaźniki zapadalności nie korespondują ze wskaźnikami dot. chorobowości. Należy podkreślić, iż dawkowanie leków uwzględnionych w analizach nie zależy od postaci choroby, ale od masy ciała. [REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 5, str. 38, str. 39, str. 43, str. 44, str. 47</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 5, str. 43, str. 47</p>	<p>Analizy zostały przeprowadzone w oparciu o najlepsze dostępne doniesienia naukowe. [REDACTED]</p> <p><b>Zgodnie z opinią dr hab. n. med., prof. SUM Justynę Paprocką (opinia opublikowana w ramach analizy weryfikacyjnej) obecnie z klasyczną (wczesną) postacią choroby jest 5 pacjentów.</b> Postać wczesna choroby Pompego charakteryzuje się całkowitym lub prawie całkowitym niedoborem GAA (aktywność &lt;1%) i ujawnia się w 1. roku życia (średnio w 4. mies.). W przypadku braku postawienia prawidłowej diagnozy oraz zastosowania leczenia, choroba prowadzi do zgonu pod koniec 1. roku życia. Brak badań przesiewowych oraz niespecyficzne objawy choroby prowadzą do trudności w postawieniu prawidłowej diagnozy. [REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 5, str. 43, str. 45</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 5, str. 44</p>	<p>Dane odnośnie utraconej produktywności zostały wprowadzone do modelu na arkuszu „Reset Ranges” [REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 5, str. 44, str.47</p>	<p><b>Przyjęty czas utrzymywania się efektów zdrowotnych zarówno w ramieniu interwencji ocenianej jak i komparatora w analizie ekonomicznej jest zgodny z dostępnymi dowodami naukowymi.</b> [REDACTED]</p>

	<p>[REDACTED]</p> <p>Wyniki badania NEO-EXT wskazują, iż parametry czynności oddechowej oraz sprawności motorycznej pozostawały zasadniczo na stałym poziomie w 6-letnim okresie obserwacji.</p> <p>[REDACTED]</p>
Rozdz. 5, str. 44	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Rozdz. 5, str. 44	<p>[REDACTED]</p>
Rozdz. 5, str. 44	<p>W analizie koszt zakupu wózka inwalidzkiego oraz częstotliwość jego zmiany przyjęto w oparciu o wycenę najtańszego z wózków inwalidzkich wymienionych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2021r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. Przyjęcie kosztu najtańszego wózka jest podejściem konserwatywnym zaniżającym oszczędności związane ze stosowaniem AVGL zamiast ALGL.</p>
Rozdz. 5, str. 45	<p>Różnice pomiędzy badaniami COMET i mini-COMET wynikają z odmiennych założeń obu badań, w tym w szczególności definicji populacji docelowej (IOPD vs LOPD).</p> <p>[REDACTED]</p>

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Zgodnie z opinią dr hab. n. med., prof. SUM Justynę Paprocką (opinia opublikowana w ramach analizy weryfikacyjnej) obecnie z klasyczną postacią choroby (IOPD) jest 5 pacjentów, a zatem wyższa dawka preparatu Nexviadyme w warunkach polskich może zostać zastosowana u pojedynczych pacjentów.</p>
Rozdz. 5, str. 46	[Redacted]
Rozdz. 5, str. 47	<p>Zgodnie z Planem Chorób Rzadkich stanowiącym załącznik do Uchwały Nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA) jest szczególnym rozwiązaniem wspierającym proces oceny, coraz szerzej stosowanym w podejściu do oceny technologii w chorobach rzadkich. MCDA z uwagi na możliwość agregacji informacji w wielu aspektach może wspomagać kompleksową i podejmowanie decyzji. Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie w części państw MCDA stanowi alternatywne rozwiązanie do analizy ekonomicznej (Bułgaria, Rumunia) lub jest narzędziem uzupełniającym (Włochy (Lombardia)). W Planie Chorób Rzadkich wskazano, że w Polsce z uwagi na znaczenie prognozy opłacalności, określonego w ustawie o refundacji jako graniczna wartość kosztu QALY, MCDA powinno stanowić uzupełnienie dla analizy kosztów-użyteczności. To znaczy, że w przypadku niewykazania kosztowej użyteczności technologii w klasycznym HTA możliwe byłoby przedstawienie wyników analizy MCDA celem uzupełnienia i poszerzenia kontekstu oceny (poza jedynie wymiar efektywności i kosztów w standardowej analizie ekonomicznej) z oddaniem specyfiki chorób rzadkich i stosowanych w ich leczeniu technologii.</p>
Rozdz. 5, Str. 52	<p>Wytyczne odnośnie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego nie wskazują na konieczność przedstawienia w analizach oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań. Oszacowania wpływu na wydatki Płatnika Publicznego zostały przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet przy zachowaniu należytej staranności obliczeń, w oparciu o najbardziej wiarygodne dostępne dane.</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
--	-------

<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. 2023 poz. 826)


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

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<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.

### **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.