

Warszawa, 5 stycznia 2016 r.

Szanowny Pan
Wojciech Matuszewicz
Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji

Dotyczy: *AWA o nr AOTMIT-OT-4351-50/2015 – zgłoszenie uwag Wnioskodawcy, firmy Novartis Poland Sp. z o. o. do Analizy Weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z wnioskiem o objęcie refundacją leku Xolair, Omalizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp. – strzyk. 1 ml, kod EAN: 5909990708406, w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: I50.1).*

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 2015 r. poz. 345) Wnioskodawca firma Novartis Poland Sp. z o. o. zgłasza uwagi do upublicznionej Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT – AWA o nr AOTMIT-OT-4351-50/2015 zgodnie z Zarządzeniem nr 28/2015 Prezesa AOTMiT.

Z poważaniem



NOVARTIS Poland Sp. z o.o.
Mirosław Krawczyński
Dyrektor Działu
Refundacji i Polityki Cenowej

Załącznik:

-Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i analiz wnioskodawcy stanowiący załącznik nr 1 do Zarządzeniem nr 28/2015 Prezesa AOTMiT.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-50/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku: • Xolair (omalizumab) 150 miligramów/mililitr, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, opornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

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:

Mirosław Karawajczyk

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

AWA o nr AOTMiT-OT-4351-50/2015

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 2015, poz. 581),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015, poz. 581.), 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 działalność 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.

.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ

NOVARTIS Poland Sp. z o.o.
Miroslaw Karawajewski
Dyrektor Działu
05.01.2016.

⁵ niepotrzebne skreślić

h

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
4.1.4, str. 33 oraz 4.3, str. 55	<p>Treść programu lekowego jest wynikiem uzgodnień prowadzonych przez MZ w porozumieniu z ekspertami klinicznymi i w znacznym stopniu odbiega od pierwotnej propozycji złożonej przez Wnioskodawcę. W trakcie uzgodnień zostały wprowadzone istotne zmiany, przez co populacja programu lekowego nie w pełni odpowiada populacji ujętej w badaniach klinicznych. Niemniej jednak w związku z zaangażowaniem klinicystów w modyfikację treści programu lekowego należy uznać, że aktualna (uzgodniona) wersja programu lekowego odpowiada na istniejące zapotrzebowanie kliniczne.</p>
4.2.2.1, str. 52 oraz 4.3, str. 55	<p>Omalizumab jest lekiem o ugruntowanej pozycji w terapii astmy alergicznej oskrzelowej, a od 2014 roku posiada również dopuszczenie do stosowania w przewlekłej pokrzywce spontanicznej.</p> <p>Omalizumab w terapii astmy alergicznej jest przeznaczony do długotrwałego stosowania, a jego profil bezpieczeństwa w tym wskazaniu jest dobrze poznany. Stosowanie omalizumabu związane jest wprawdzie z występowaniem działań niepożądanych, na które zwrócono uwagę w AWA. Należy jednak mieć na uwadze, że preparat ten przeznaczony jest dla wąskiej grupy pacjentów z pokrzywką spontaniczną, u których inne dostępne opcje terapeutyczne okazały się nieskuteczne, a nasilenie objawów klinicznych uzasadnia wdrożenie terapii o wysokiej skuteczności, obciążonej określonym ryzykiem działań niepożądanych.</p> <p>Jednocześnie należy wziąć pod uwagę fakt, że alternatywą dla omalizumabu pozostaje wyłącznie cyklosporyna, której stosowanie także wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych (częściej niż w grupie stosującej placebo/BSC), a ponadto dotychczas nie została dopuszczona do stosowania w pokrzywce spontanicznej (off-label use)</p> <p>Wyniki dostępnych badań klinicznych, wnioski płynące z przeglądów systematycznych, a także ocena przeprowadzona przez EMA jednoznacznie wskazują, że korzyści ze stosowania omalizumabu u pacjentów z pokrzywką spontaniczną trwającą przynajmniej 6 mies., o ciężkiej postaci (UAS7 \geq28, DLQI >10), oporną na leczenie zdefiniowane jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej</p>

	<p>dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, u których wystąpiła konieczność włączania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, przeważają nad ryzykiem.</p>
<p>Str.: 67 (Tabela 36.), 67, 69</p>	<p>Dotyczy: „Schemat dawkowania w modelu nie odpowiada schematowi dawkowania w PL.”</p> <p>„Model przedstawiony przez wnioskodawcę nie do końca odpowiada zapisom uzgodnionego projektu programu lekowego.”</p> <p>Treść programu lekowego jest wynikiem uzgodnień prowadzonych przez MZ w porozumieniu z ekspertami klinicznymi i w znacznym stopniu odbiega od pierwotnej propozycji złożonej przez Wnioskodawcę. W trakcie uzgodnień zostały wprowadzone istotne zmiany.</p> <p>W celu dostosowania obliczeń analizy ekonomicznej do zapisów zmodyfikowanego programu lekowego w modelu przyjęto średni rozkład dawek oraz średnią efektywność na podstawie rozkładu pacjentów na poszczególne stopnie zaawansowania choroby. Postępowanie zgodnie z programem lekowym doprowadzi do uzyskania pewnego średniego rozkładu dawek oraz średniej efektywności, które związane będą bezpośrednio z pogorszeniem się, lub poprawą stanu pacjentów leczonych z zastosowaniem odpowiednich dawek leku. Modyfikacja dawkowania leku ma na celu stosowanie niższej dawki, jeśli jest to możliwe (pacjent uzyskał odpowiedź na leczenie, lub odpowiedź na leczenie się utrzymuje). W przypadku utraty odpowiedzi dawka zostaje zwiększona.</p> <p>W związku z powyższym średnia dawka stosowana przez pacjentów w programie lekowym oraz średnia efektywność będzie się zawierać pomiędzy odpowiednimi wartościami wyznaczonymi w modelu dla 150 i 300 mg. Sposób przeprowadzenia obliczeń w analizie ekonomicznej wydaje się być wiarygodną metodą wyznaczenia średniej dawki Xolair wynikającą ze spójnego wywodu logicznego. W obliczu braku danych klinicznych pozwalających na modelowanie całkowicie zgodne z zapisami programu lekowego, przyjęte postępowanie w analizie należy uznać za właściwe z punktu widzenia polskich wytycznych oceny technologii medycznych.</p> <p>Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy w przypadku stosowania przez pacjentów wyłącznie dawek 150</p>

	<p>mg i 300 mg.</p> <p>Przyjęcie w 7 cyklu modelu takiego samego rozkładu pacjentów jak w cyklu 6 jest podejściem konserwatywnym, można się bowiem spodziewać, że po otrzymaniu kolejnej dawki leku stan pacjentów nie pogorszy się.</p>
<p>Str. 67 (Tabela 36.),</p>	<p>Dotyczy: „Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę przeszukiwano jedynie bazę MEDLINE.”</p> <p>Brak jest wskazań dotyczących baz informacji medycznych, które powinny być przeszukane w ramach systematycznego przeglądu literatury pod kątem użyteczności stanów zdrowia. W związku z tym przeszukanie bazy MEDLINE wydaje się być wystarczające, o czym świadczą wyniki uzyskane w przeprowadzonym przeszukaniu oraz fakt posiadania przez wnioskodawcę bardziej wiarygodnych danych, które zostały faktycznie wykorzystane w analizie.</p> <p>O słuszności powyższych stwierdzeń świadczy również brak uzyskanych wyników w bazie CEAR (jedynej wymienianej przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych) dla hasła „urticaria” (pokrzywka). Przeszukania dokonano w dniu 4 stycznia 2016 roku na potrzeby niniejszego dokumentu.</p> <p>Użyteczności wykorzystane w modelu są wyznaczone na podstawie badań RCT (ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL) i w obecnym momencie nie ma dostępnych lepszych danych na ten temat.</p>
<p>Str. 68, 77</p>	<p>Dotyczy: „Nie przedstawiono sposobu wyliczania kosztów porady ambulatoryjnej umożliwiającego powtórzenie a tym samym jego weryfikację.”</p> <p>„Przedłożone analizy nie zawierają jedynie opisu źródeł, na których podstawie szacowano koszty opieki ambulatoryjnej.”</p> <p>Rodzaj badań diagnostycznych dla pacjentów w poszczególnych stanach został wyznaczony na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego przez firmę GfK Polonia na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Badania zostały sklasyfikowane i wycenione punktowo na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 79/2014/DSOZ.</p> <p>Wycenę punktu rozliczeniowego w ramach AOS przejęto jako średnią wartość z punktów rozliczeniowych wyszczególnionych w umowach</p>

	<p>jakie NFZ zawarł ze świadczeniodawcami (https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/).</p> <p>Koszty przedstawione w analizie stanowią średni koszt na pacjenta w danym stanie zdrowia.</p>
Str. 72	<p>Dotyczy: „dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości pokrzywki. Agencja opierała się na publikacjach z 2015 roku (Balp 2015, BSACI 2015), podczas gdy wnioskodawca włączył dane opublikowane w latach 1994–2010.”</p> <p>Badanie Balp 2015 powinno zostać opisane w ramach analizy wnioskodawcy. Niemniej jednak, jak wskazują wyniki badania Balp 2015, chorobowość pokrzywki określona w tej publikacji znajduje się w zakresie wyznaczonym przez dane wykorzystane w analizie (Balp 2015: 0,63%, wartości wykorzystane w analizie z zagranicznych badań epidemiologicznych: od 0,6% (Gaig 2004) do 0,8% (Zuberier 2010)). W związku z powyższym nieuwzględnienie tego badania nie ma wpływu na wyniki analizy. Badanie to mogłoby być wykorzystane jedynie w ramach analizy wrażliwości (badania zagraniczne wykorzystano w analizie wrażliwości, w analizie podstawowej skorzystano z danych polskich), jednak z uwagi na wartości chorobowości pokrzywki z pozostałych zagranicznych badań epidemiologicznych najpewniej uwzględnienie badania Balp 2015 ograniczone zostałyby jedynie do jego opisu.</p> <p>Badanie BSACI 2015 nie zostało odnalezione przy wykorzystanej strategii przeszukania. Jest to jednak publikacja, w której nie opisano wyników przeprowadzonego badania w zakresie chorobowości CU. Podane wartości w badaniu pochodzą z referencji. Badania, do których odwołano się w publikacji BSACI 2015 pochodzą z lat 2001–2002 (Kikuchi 2001, Kikuchi 2002) oraz jedno z roku 2010 (Zuberier 2010, uwzględnione w analizie wnioskodawcy). Zatem nie jest zasadne stwierdzić, że wyniki publikacji BSACI 2015 lepiej odzwierciedlają aktualną chorobowość CU.</p>
Str. 14	<p>Dotyczy: epidemiologia przewlekłej pokrzywki na podstawie publikacji Balp 2015: „Kilka badań oceniających częstość występowania CSU w krajach europejskich (Szwecja, Hiszpania i Niemcy) wskazuje, że odsetek ten wynosi od 0,1% do 0,8%”.</p> <p>Przytoczone przez Agencję dane epidemiologiczne z publikacji Balp</p>

gn

	<p>2015 pochodzą z referencji nie są zaś wynikami przeprowadzonego badania. Referencje, o których mowa to Hellgren 1972, Bakke 1990 (stare badania) oraz Gaig 2004 (badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy). Opis wyników badania Balp 2015 znajduje się powyżej.</p>
Str. 74	<p>Dotyczy: „W załączonym modelu uwzględniono niższe dawki leków stanowiących podstawę BSC niż jest to wymagane w ocenianym PL. Jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego jest historia łącznego stosowania leków przeciwhistaminowych H1 II generacji oraz leków leukotreinowych lub przeciwhistaminowych H2 w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową przez okres minimum 4 tygodni”.</p> <p>Historia stosowanych leków może się różnić od aktualnie stosowanego leczenia. Potwierdzają to wyniki badania kwestionariuszowego, w którym dla pacjentów których historia leczenia odpowiada kryteriom kwalifikacji do PL (dawki leków 4-krotnie przekraczające dawkę standardową) dane dotyczące aktualnego leczenia wskazują na niższe zużycie.</p> <p>Należy także podkreślić, że koszt BSC nie ma wpływu na inkrementalne wydatki płatnika publicznego.</p>
Str. 77	<p>Dotyczy: „W modelu założono, że (...) 17% pacjentów nie podejmie leczenia mimo kwalifikacji. (...) przedstawiając ww. odsetek nie opisano dokładnego źródła danych potrzebnych do jego oszacowania”.</p> <p>Odsetek oszacowano na podstawie liczby pacjentów leczonych (ok. 1000 osób) i kwalifikujących się do leczenia (ok. 1200 osób) w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS). Dane pochodzą ze Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksi mab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego oraz Załącznika nr 49 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.</p>

	Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości, w której udział docelowy stosowania omalizumabu w populacji docelowej wynosi 100%. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że przyjęcie wyższego rozpowszechnienia omalizumabu w populacji docelowej skutkuje zwiększeniem wydatków inkrementalnych płatnika publicznego o ok. 0,5 mln zł w stosunku do założenia podstawowego (gdzie rozpowszechnienie wynosi 83%).
--	---

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

2. 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

9

* 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.

9