

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.6.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku: • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkki + 2 gaziki nasączone alkoholem., kod EAN: 5909990005055 w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (ICD-10: M46)”

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 przesać 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:

GERALD WALIGORA

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

.....

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 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 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 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 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 PRACOWNIKIEM ABIBVIE

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 22.04.2016

⁵ niepotrzebne skreślić

Geralt Wdypol

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 25, Tabela 11, str. 66	<p><i>"Należy podkreślić, że w analizach faktycznym komparatorem nie jest BSC lecz placebo"</i> <i>"Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii może być zakłócona przez działanie terapii dodanych (BSC)."</i></p> <p>Zgodnie z ankietami zamieszczonymi w AWA wskazano, że chorzy mogą stosować m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfasalazynę lub metotreksat. W badaniach włączonych do analizy chorzy stosowali w obu ramionach BSC (głównie niesteroidowe leki przeciwzapalne). Wybór komparatora jako BSC wydaje się odzwierciedlać praktykę kliniczną w Polsce (co dodatkowo potwierdzają wspomniane ankiety), którą z kolei odzwierciedla m.in. badanie ABILITY-1. Wyniki w badaniach ocenianych w ramach analizy klinicznej nie powinny być zatem zakłócone przez BSC, które było stosowane zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.</p>
Str. 28	<p><i>"Nie podano jednak informacji o sposobie uzgadniania ostatecznego stanowiska w przypadku niezgodności między badaczami (podczas selekcji tytułów i streszczeń"</i></p> <p>Uwaga niezasadna. Informacja o sposobie uzgadniania ostatecznego stanowiska w przypadku niezgodności między badaczami znajduje się na stronie 53 analizy klinicznej.</p>
Str. 66	<p><i>"Należy zwrócić uwagę, że włączone badania nie obejmują wyników dla chorych z ciężką postacią nr-axSpA, która jest zdefiniowana przez PL"</i></p> <p>W AKL wspomniano, że przegląd systematyczny wykonany został dla szerszej populacji niż wnioskowana, ale jednocześnie wykorzystano najlepsze dostępne dane dla wnioskowanej populacji. Należy zaznaczyć, że w badaniu ABILITY-1 oraz w badaniach dla komparatorów udział wzięli chorzy spełniający kryterium zawarte w PL (tj. rozpoznanie ustalone na podstawie kryteriów ASAS), a dodatkowo we wszystkich badaniach analizowano chorych z aktywną chorobą ocenioną w skali BASDAI na ≥ 4. Należy przy tym zdecydowanie podkreślić, że nie odnaleziono definicji ciężkiej postaci nr-axSpA, a zgodnie z rekomendacją prezesa AOTMiT dla etanerceptu, obraz kliniczny ciężkiej aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia nie został dokładnie opisany. Można zatem przyjąć, że samo sformułowanie "ciężka" jest jedynie umówne i nie wpływa na populację opisaną w PL.</p>
Str. 66	<p><i>"Co więcej, brak istotności statystycznej wyników w niektórych podgrupach (np. chorzy powyżej 40 r.ż.), sugeruje, że korzyści z leczenia dla pewnych subpopulacji nr-axSpA mogą być wątpliwe. Niemniej jednak liczba pacjentów w analizowanych podgrupach była niewielka i wyniki należy interpretować z ostrożnością"</i></p> <p>Należy zaznaczyć, że istotną statystycznie poprawę odnotowano w populacji ogólnej oraz w większości podgrup. Populacja ogólna powinna jednocześnie odzwierciedlać ogół chorych kwalifikujących się do leczenia adalimumabem w Polsce. Ponadto brak istotności statystycznej w podgrupach, jak wspomniano, należy interpretować z ostrożnością. Dodatkowo, należy podkreślić, że wynik istotny statystycznie uzyskano w przypadku chorych poniżej 40 r.ż., a axSpA dotyka w szczególności osoby w wieku produkcyjnym. Potwierdzają to również analizowane badania, w których średnia wieku uczestniczących chorych nie przekraczała 40 r.ż.</p>
Str. 72	<p>„Zgodnie z zapisami programu lekowego pacjenci nie uzyskujący odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia wyłączani są z programu lekowego – zaprzestają stosowania ADA – więc nie ma możliwości aby uzyskali odpowiedź między 12 a 24 tygodniem terapii”</p> <p>Należy zaznaczyć, że kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w tygodniu 24 są bardziej restrykcyjne niż w tygodniu 12.</p> <p>W 12 tygodniu kryteria oceny są następujące: „zmniejszenie ASDAS-CRP o minimum 2,0, jeśli wyjściowa aktywność choroby była większa niż 3,5 lub minimum 1,1, jeśli aktywność wyjściowa była mniejsza lub równa 3,5”. W tygodniu 24 konieczne jest uzyskanie remisji choroby: „niemożność uzyskania braku aktywności niskiej aktywności choroby zdefiniowanej jako ASDAS-CRP < 1,3”. Jest więc możliwe aby chory, który pozostał w programie lekowym po 12 tygodniach i kontynuuje leczenia ADA nie uzyskał adekwatnej odpowiedzi w tygodniu 24.</p>
Str. 74	<p><i>"Należy podkreślić dużą niepewność powyższego założenia wynikającą z braku dowodów odnoszących się do dłuższego horyzontu czasowego. Przyjęcie założenia, że odpowiedź na leczenie utrzyma się do końca życia pacjenta na podstawie badania z rocznym okresem obserwacji obarczone jest dużą niepewnością i może prowadzić do zawyżenia inkrementalnych wyników zdrowotnych"</i></p> <p>W analizie wykorzystywano najlepsze dostępne dane. Należy zaznaczyć, że wszyscy chorzy,</p>

	którzy utracili odpowiedź na leczenie, utracili ją najpóźniej w 27 tygodniu obserwacji. Nie odnaleziono danych pozwalających na dokonanie bardziej wiarygodnych założeń.
Str. 83	<p>„Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak porównania z golimumabem, który również posiada wskazanie rejestracyjne zgodne z ocenianym wskazaniem”</p> <p>Golimumab nie stanowił komparatora, z którym wykonano porównanie w analizie. Golimumab w przeciwieństwie do certolizumabu pegol i etanerceptu nie miał w chwili składania wniosku rozpoczętego postępowania refundacyjnego. Ponadto w analizie weryfikacyjnej AOTMiT-OT-4351-13/2015 prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz wskazał, że najczęściej w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu stosowano następujące inhibitory-TNF: „infliksymab – najrzadziej, adalimumab i Enbrel po około 40%, golimumab i certolizumab po około 5%”.</p> <p>Uwzględniając informacje, że obecnie inhibitory-TNF stosuje w analizowanym wskazaniu około 10% chorych (AOTMiT-OT-4351-13/2015 – prof. Witold Tłustochowicz) golimumab mógłby być obecnie stosowany przez 0,5% populacji.</p> <p>Dodatkowo golimumab w przeciwieństwie do pozostałych uwzględnionych leków nie był oceniany w rozważanym wskazaniu w ramach analizy wykonanej przez NICE: (Technology appraisal guidance Published: 1 February 2016; nice.org.uk/guidance/ta383)</p>
Str. 88 Tabela 41, Str. 82, Tabela 40	Golimumab nie stanowił komparatora, z którym wykonano porównanie w analizie. Kalkulacja ceny progowej dla porównania z tym lekiem, przy uwzględnieniu oszacowań jedynie kosztowych, nie wnosi wartości merytorycznej do wnioskowania na temat opłacalności stosowania adalimumabu.
Str. 95, Str. 101	<p>„Należy zwrócić uwagę, że dla drugiego roku refundacji wnioskodawca uwzględnił tylko pacjentów oszacowanych w oparciu o średni coroczny przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie lekowym. Nie uwzględniono chorych, którzy kontynuują leczenie (tj. w przypadku uzyskania i utrzymania się i nich odpowiedzi na leczenie do czasu zakończenia udziału w programie – zgodnie z założeniami wnioskowanego programu maksymalny czas leczenia wynosi 18 miesięcy”;</p> <p>„Obliczenia prowadzone przez wnioskodawcę nie są jednak poprawne, ponieważ wnioskodawca de facto przeprowadził obliczenia nie dla dwóch lat refundacji, ale dla dwóch okresów 18 miesięcznych”</p> <p>W analizie każdemu choremu przypisano całkowite wydatki jakie poniesie płatnik na leczenie danego chorego w czasie 18 miesięcy trwania terapii w ramach programu lekowego. Jest to założenie konserwatywne, upraszczające obliczenia, wskazujące wyższe oszacowania względem oszacowań Agencji.</p>

* 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

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.)

* 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

* 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.