

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.33.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Translarna (ataluren) w ramach programu lekowego: „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”

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. 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: Michał Jachimowicz

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Translarna (ataluren) w leczeniu dystrofii nerwowo-mięśniowej Duchenne’a związanej z nonsensowną mutacją w genie dystrofiny

Czego dotyczy DKI⁴:

- 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

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

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:

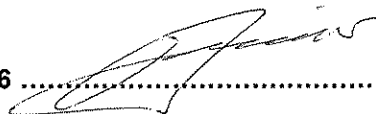
- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.

Firma PTC Therapeutics International Ltd. jest Podmiotem odpowiedzialnym dla produktu leczniczego Translarna (ataluren), którego dotyczy analiza weryfikacyjna. Firma ta zleciła firmie MAHTA Sp. z o.o. przygotowanie raportu HTA dla tego leku. Jaś am utrzymuję się z pracy na rzecz firmy MAHTA Sp. z o.o.; jestem także osobą upoważnioną do kontaktów w imieniu PTC Therapeutics International Ltd. z Przedstawicielami Polskich Władz zaangażowanych w podejmowanie decyzji refundacyjnej dla tego leku, z tego tytułu nie pobieram wynagrodzenia.

Jestem świadoma/ y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 01.12.2016



⁵ niepotrzebne skreślić

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str.11, podrozdział 3.1.1.3	<p>Analitycy AOTMiT przyznali, że ataluren nie był do tej pory przedmiotem oceny w AOTMiT, jednak tytuł Tabeli 3 może na to wskazywać (Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii). W tabeli tej opisano inne technologie w zbliżonym wskazaniu do nmDMD.</p>
Str.23, Tabela 13, uwaga dotycząca punktów końcowych	<p><i>Wnioskodawca przedstawił parameter 6MWT (sześciominutowy test chodzenia) jako punkt końcowy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego używany jest parameter 6MWD, czyli dystans pokonany w czasie 6MWT i jest to poprawny punkt końcowy.</i></p> <p>Należy zauważyć, że w publikacji EMA wskazano, że pierwszorzędownym punktem końcowym jest parametr 6MWT (sześciominutowy test chodzenia), z czego wynika nieścisłość w terminologii, tj. <i>Furthermore, as the study included only ambulant boys, since the primary endpoint was the 6MWT, the CHMP considered that extrapolation of efficacy results to the entire DMD patient population might be difficult.</i> Niezależnie od zastosowanej nazwy w każdym przypadku oceniany był 6MWD (sześciominutowy dystans chodu), czyli wykorzystano prawidłowe dane.</p> <p><i>Wybrane punkty końcowe nie obejmują wszystkich wskazanych przez wytyczne kliniczne np.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • oceny poprawy funkcjonowania układu oddechowego; • oceny redukcji potrzeby operacji skoliozy; • opóźnienia wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. <p>Po dacie złożenia wniosku zostały opublikowane kolejne abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki z badania, w którym chorzy z Badania 020 kontynuowali leczenie atalurem w sposób niezaślepiony, oraz fazy przedłużonej tego badania. W publikacji tej raportowana jest natężona pojemność życiowa (FVC, ang. <i>forced vital capacity</i>), która była o 13,8% wyższa w grupie leczonej atalurem niż w przypadku chorych nieleczonych. W przypadku pozostałych wymienionych przez Analityków Agencji punktów końcowych, tj. redukcja potrzeby operacji skoliozy i opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż., należy zaznaczyć, że punkty te dotyczą przede wszystkim chorych, którzy przestali poruszać się samodzielnie i są zależni od wózka inwalidzkiego. Wówczas dochodzi do rozwoju skoliozy i pogłębiania powikłań sercowo-naczyniowych. Odnośnie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. należy mieć na uwadze, że zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, chorzy zwykle tracą możliwość samodzielnego poruszania się do 12 r.ż. – chorzy bez takiej możliwości nie stanowią z kolei populacji docelowej. W związku z tym ocena opóźnienia wystąpienia kardiomiopatii do 18 r.ż. nie wydaje się właściwa w populacji docelowej.</p>
Str. 24, Tabela 13, uwaga dotycząca typu badań włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.	<p><i>Nie sprecyzowano, jaki typ badań ulega włączeniu.</i></p> <p>Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań przegląd systematyczny zawiera: informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków). W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączone są zatem komunikaty, co określono w analizie klinicznej w kryteriach włączenia w punkcie metodyka, tj. publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</p>
Str. 24, podrozdział 4.1.2, uwaga dotycząca braku informacji o wyszukiwaniu przez co najmniej 2 analityków	<p><i>W analizie wnioskodawcy nie podano informacji czy wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnie pracujących analityków, przez co wnioskowanie dotyczące poprawności wykonanej strategii wyszukiwania pod kątem odpowiedniej czułości jest ograniczone.</i></p> <p>Informacja o wykonaniu selekcji (w tym wyszukiwania) przez co najmniej dwóch analityków znajduje się w rozdziale 6.2., „Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (XX, XX). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (XX) na drodze konsensusu”. Zarówno wpisywanie strategii w bazy, jak i selekcja wykonywane były niezależnie przez dwóch analityków.</p>

Str. 28, Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy, Ograniczenia jakości badań według NICE 2016 (odpowiedzi w zachowanej kolejności)

- *Okres obserwacji w Badaniu 007 wynoszący 48 tygodni jest zbyt krótki, aby wykazać długookresowy wpływ atalurenu na śmiertelność w populacji docelowej*

Okres obserwacji jest wystarczający, aby wykazać korzystny wpływ na zachowanie zdolności samodzielnego poruszania się. Zdolność ta, w dłuższym okresie, przekłada się na późniejszą konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego, na późniejszy rozwój skoliozy oraz niewydolności oddechowej prowadzącej do zgonu. Okres 48 tygodni jest zbyt krótki, żeby bezpośrednio wykazać wpływ na śmiertelność chorych na nmDMD. Należy mieć jednak na uwadze, że ataluren to obecnie jedyna dostępna terapia przyczynowa nmDMD – w chorobie szybko postępującej i przyczyniającej się do zgonu osób bardzo młodych. Mając to na względzie, etyczne wydaje się jak najszybsze rozpoczęcie terapii u tych chorych, gdyż oczekiwanie na wyniki długookresowych badań, przy jednoczesnym uniemożliwieniu dostępu do leczenia, dla wielu chorych jest niemożliwe. Tym samym nie wyklucza to konieczności prowadzenia dalszych badań w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Po dacie złożenia wniosku zostały opublikowane kolejne abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki z badania, w którym chorzy z Badania 020 kontynuowali leczenie atalurem w sposób niezaślepiony, oraz fazy przedłużonej tego badania. Wyniki te potwierdzają długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu, na przykład do 96 tygodni jedynie 4 chorych (8%) leczonych atalurem utraciło zdolności do samodzielnego poruszania się, a natężona pojemność życiowa (FVC, ang. *forced vital capacity*) była o 13,8% wyższa w grupie leczonej atalurem niż w przypadku chorych nieleczonych.

- *ERG zasugerowało, że wyniki z Badania 020 przedstawione przez PTC Therapeutics mogły zostać przedstawione wybiórczo, tj. przedstawiono tylko te, które wykazują lepszą skuteczność ATA względem PLC*

Należy pamiętać, że Badanie 020 nie zostało jeszcze zakończone, co niesie ze sobą ryzyko braku dostępu do wszystkich danych. Warto jednak wspomnieć, że wyniki tego badania zostały przedstawione na prośbę NICE, mimo że badanie to nie zostało zakończone. W analizie klinicznej wyniki Badania 020 oraz wyniki metaanalizy Badania 007 oraz Badania 020 zostały przedstawione wyłącznie w ramach analizy dodatkowej i stanowią jedynie wartość uzupełniającą.

- *Według ERG niejasne jest, jaka zmiana wyniku w skali NSAA jest uważana za zmianę istotną klinicznie, stąd komitej nie jest przekonany czy stosowanie tego tekstu dostarcza bardziej wartościowych informacji w porównaniu do testu 6MWD*

Oprócz wskazanego ograniczenia, ERG wskazała także, że wynik NSAA zapewnia klinycystom wartościową informację. ERG mając na uwadze, że NSAA nie dostarcza bardziej wiarygodnej informacji niż 6MWD, podsumowała, że 6MWD jest prawidłowym punktem końcowym służącym do oceny korzyści klinicznych atalurenu. Parametr 6MWD został określony jako pierwszorzędowy punkt końcowy w analizowanych badaniach. Można zatem traktować wyniki NSAA jako uzupełniające. Należy także mieć na uwadze, że ocenę NSAA zasugerowano w wytycznych wydanych przez EMA dotyczących oceny produktów leczniczych stosowanych w terapii DMD.

- *ERG zgadza się, iż podgrupa pacjentów z Badania 007 i 020 z wartością początkową testu 6MWD wynoszącą 300-400 m jest optymalną populacją, aby wykazać skuteczność leczenia, jednakże wyraża obawy związane z niepewnością i uogólnianiem wyników do szerszej populacji pacjentów*

Na wstępie należy podkreślić, że celem wyłonienia tak zdefiniowanej podgrupy nie było wykazanie, która populacja najbardziej skorzysta na leczeniu, a ukazanie trudności związanych z wykazaniem efektu klinicznego, co bezpośrednio wiąże się z niejednorodnym naturalnym przebiegiem choroby. Zgodnie z opinią ekspertów EMA wykazano na podstawie obserwacji naturalnego przebiegu choroby, że grupą optymalną do wykazania efektu leczenia atalurem na podstawie 6MWD są chorzy z wynikiem początkowym 6MWD w przedziale 300-400 metrów. U chorych tych zmniejszenie możliwości samodzielnego poruszania się jest znaczne, jednak siła mięśni jest wciąż wystarczająca, aby wykazać efekt leczenia w czasie 48 tygodni. U chorych z wynikiem początkowym >400 m lub z wynikiem początkowym <300 m, odpowiednio stan mięśni jest zbyt stabilny albo utrata siły mięśniowej jest zbyt znaczna, a 6MWD nie jest wystarczająco wrażliwym punktem, aby wykazać istotny statystyczny efekt w czasie 48 tygodni. Należy zdecydowanie podkreślić, w ślad za opinią ekspertów SAG (EMA), że w czasie, gdy prowadzono badanie, wiedza na temat naturalnego przebiegu choroby była uboższa – a zatem wówczas badanie zostało przeprowadzone zgodnie z najlepszą dostępną wiedzą. Zrozumiałe jest, że skuteczność leczenia jest bardziej widoczna w przypadku chorych o wyższym stopniu zaawansowania choroby, jednak pozytywny trend jest widoczny

	<p>niezależnie od stopnia nasilenia DMD. Efekt ten jest spodziewany ze względu na fakt, że progresja w DMD nie ma charakteru liniowego, co oznacza, że stopień pogarszania się funkcjonowania wzrasta coraz bardziej wraz z przebiegiem choroby. W związku z tym, niezwykle trudno jest wykazać istotną poprawę w funkcjonowaniu u chorych w łagodniejszym stadium choroby w okresie obserwacji trwającym zaledwie 12 czy 24 miesiące. Dla porównania, u chorych w późniejszych stadiach nawet niewielka zmiana w funkcjonowaniu będzie widoczna i istotna klinicznie – przykładowo w predefiniowanej podgrupie w Badaniu 007 z wynikiem początkowym 6MWD <350 m odnotowano znaczną i istotną statystycznie różnicę między grupą ATA a grupą PLC w przypadku 6MWD (68,2 m, p=0,0053). Skuteczność wykazano także w przypadku chorych z niższym początkowym wynikiem 6MWD. Zgodnie z powyższym, eksperci SAG uznali, że nie istnieje naukowe uzasadnienie, dla którego należałoby pozbawić leczenia atalurem chorych w początkowych stadiach, jeśli skuteczność wykazano w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Tym bardziej nie należy ograniczać możliwości leczenia u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą. Ograniczanie dostępu do leczenia chorym z wynikiem 6MWD <300 m uniemożliwia zachowanie określonego stanu czynności mięśni i spowoduje całkowitą utratę chodzenia. Również w przypadku chorych w mniej zaawansowanym stadium uniemożliwi zachowanie stosunkowo wysokiej sprawności i pogłębi progresję. Ograniczenie chorym dostępu do terapii w zależności od wyniku początkowego 6MWD wydaje się nieetyczne, tym bardziej, iż niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, wykazano korzystny wpływ atalurenu.</p> <p>Mimo wskazanych powyżej ograniczeń, NICE wydała pozytywną rekomendację dla atalurenu.</p>
<p>Str. 29, Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy, Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków (odpowiedzi w zachowanej kolejności)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>W kryteriach wykluczenia do badania 007 uwzględniono istotną klinicznie chorobę lub powikłania dystrofii mięśniowej Duchenne’a/Beckera o ciężkim nasileniu – trwające lub w wywiadzie, należy podkreślić, że kryteria włączenia/wykluczenia do proponowanego programu lekowego nie wykluczają takich przypadków, co może oznaczać, że wyniki uzyskane w tym badaniu będą lepsze niż obserwowano w praktyce klinicznej.</i> <p>Powikłania nmDMD zwykle występują u chorych, którzy utracili zdolność do samodzielnego poruszania, więc przypuszczalnie to kryterium wykluczenia dotyczy w większości chorych w bardzo zaawansowanym stadium choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Brak badań, w których ocenianym punktem końcowym byłby czas przeżycia.</i> <p>Okres obserwacji jest wystarczający, aby wykazać korzystny wpływ na zachowanie zdolności samodzielnego poruszania się. Zdolność ta, w dłuższym okresie, przekłada się na późniejszą konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego, na późniejszy rozwój skoliozy oraz niewydolności oddechowej prowadzącej do zgonu. Okres 48 tygodni jest zbyt krótki, żeby bezpośrednio wykazać wpływ na śmiertelność chorych na nmDMD. Należy mieć jednak na uwadze, że ataluren to obecnie jedyna dostępna terapia przyczynowa nmDMD – w chorobie szybko postępującej i przyczyniającej się do zgonu osób bardzo młodych. Mając to na względzie, etyczne wydaje się jak najszybsze rozpoczęcie terapii u tych chorych, gdyż oczekiwanie na wyniki długookresowych badań, przy jednoczesnym uniemożliwieniu dostępu do leczenia, dla wielu chorych jest niemożliwe. Tym samym nie wyklucza to konieczności prowadzenia dalszych badań w zakresie czasu przeżycia całkowitego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Przeгляд systematyczny badań przeprowadzono niezgodnie z założonymi kryteriami selekcji badań, które zakładały włączenie do przeglądu badań porównujących ataluren z komparatorem – glikokortykosteroidami, podczas gdy włączone badania 007 dotyczy porównania ATA z placebo, gdzie w obu ramionach były stosowane glikokortykosteroidy.</i> <p>W opinii analityków nie można wskazać, że przegląd został przeprowadzony niezgodnie z założonymi kryteriami włączenia. Jak wskazano w analizie problemu decyzyjnego w rozdziale 5 „W związku z powyższym jako jedyny odpowiedni w leczeniu chorych na DMD warunkowaną przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny należy wskazać leczenie objawowe – u większości chorych leczenie to stanowią glikokortykosteroidy (przede wszystkim prednizon).” W kryteriach włączenia wskazano, że kortykosteroidy są najczęściej stosowane w ramach leczenia objawowego. Fakt ten potwierdzają także eksperci ankietowani przez AOTMiT, którzy wskazali, że glikokortykosteroidy mogą być stosowane jako terapia dodatkowa, a zatem zrozumiałe wydaje się, że leki te stosowano zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Porównanie przeprowadzono zatem w schemacie ATA + leczenie objawowe (w większości kortykosteroidy) w porównaniu z wyłącznie leczeniem objawowym (w większości kortykosteroidy), a zatem zgodnie z kryteriami włączenia. Ponadto spójność kryteriów włączenia oraz badań włączonych do analizy potwierdza NICE, który wielokrotnie</p>

	<p>opisuje omawiane porównanie jako ATA vs BSC (czyli leczenie objawowe, które składa się przede wszystkim z glikokortykosteroidów).</p>
<p>Str. 29, Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków (odpowiedzi w zachowanej kolejności)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Wnioskodawca dołączył do AKL metaanalizę porównującą wyniki dwóch randomizowanych badań – Badania 007 oraz nieopublikowanego Badania 020. Przeprowadzoną syntezę ilościową jest niezgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych, gdyż nie przeanalizowano heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej włączonych badań. Wnioskodawca nie przeprowadził również analizy wrażliwości oraz nie zamieścił dokładnego opisu kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów wyłączenia. Powyższa synteza ilościowa została wykorzystana jedynie w dodatkowej analizie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atalurenu, co również budzi wątpliwości dotyczące wybiórczego przedstawienia danych w analizie.</i> <p>Jak kilkakrotnie wspomniano w analizie, metaanaliza Badania 007 oraz Badania 020 została uwzględniona jedynie dodatkowo. Stawianie zarzutu wybiórczości wydaje się nieuzasadnione, ponieważ w rzeczywistości Badanie 020 nie spełniało kryteriów włączenia (publikacja jedynie w formie abstraktów lub danych od Zamawiającego), a zatem przedstawienie wyników tego badania nie było obligatoryjne – jest to dodatkowa praca wykonana przez analityków, którzy mieli na celu w sposób jak najbardziej rzetelny przedstawić dostępne materiały oceniające ataluren. Badanie 020 nie zostało do tej pory opublikowane, informacje na temat tego badania dostępne są jedynie na podstawie danych od Zamawiającego oraz abstraktów konferencyjnych. Ponadto Badanie 020 zostało uwzględnione w analizie, ponieważ na podstawie wcześniejszych doświadczeń refundacyjnych Zamawiającego, stanowiło ono potencjalne dodatkowe źródło dla organów refundacyjnych (wyniki z tego badania zostały przedstawione na wyraźną prośbę NICE). W opinii analityków dostępne dane nie są wystarczające, aby przeprowadzić wiarygodną ocenę homogeniczności, przy czym wskazano, że prawdopodobnie wykonanie metaanalizy tych dwóch badań było w pełni uzasadnione, a homogeniczność badań wystarczająca. Należy ponadto podkreślić, że wyniki metaanalizy były weryfikowane przez NICE, która wydała pozytywną rekomendację dla atalurenu. Co więcej wyniki metaanalizy publikowane były na konferencjach, co dodatkowo potwierdza ich wiarygodność.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Przy części punktów końcowych nie podano wartości wyjściowych dla każdego z ocenianych grup, jedynie końcowy parameter, np. średnią zmianę wyniku w teście 6MWD lub sam wyniki końcowy bez SD albo bez przedziału 95% CI.</i> <p>W analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane, a w przypadku obliczeń wykorzystano parametry najbardziej adekwatne, tj. zmiany w wartościach w określonych punktach końcowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wnioskodawca przedstawił większość wyników bezpośrednio z badań włączonych do przeglądu systematycznego bez własnych obliczeń. Istniała trudność w uzyskaniu wyników istotnych statystycznie, w z związku z czym wykorzystano różne metody statystyczne oraz analizowano odmienne populacje. Powoduje to niejednoznaczność wyników badań oraz utrudnione wnioskowanie dotyczące wyższej skuteczności ATA względem PLC.</i> <p>O ile dostępne były dane umożliwiające wykonanie własnych obliczeń (np. średnia i SD), wówczas wykonywano pełne obliczenia i oceniano istotność statystyczną wyniku, o czym każdorazowo informowano pod tabelami. Przyczynę wykorzystania różnych metod statystycznych przedstawiono szczegółowo w analizie, tj. Podczas analizy wyników wykonanych metodą MMRM oraz ANCOVA zaobserwowano znaczne różnice. W 48. tygodniu jedynie dla 5 z 174 chorych (tj. 2,9%) brakowało danych dla wyniku 6MWT. Oczekiwano, że wyniki testu ANCOVA przeprowadzonego na podstawie danych oryginalnych (w przypadku 5 brakujących wyników w 48. tygodniu zastosowano LOCF) oraz MMRM przeprowadzonego na podstawie danych oryginalnych będą zbliżone. Ostatecznie odnotowano znaczne różnice w p-wartościach, które wynosiły odpowiednio 0,0445 i 0,0905. W analizie post-hoc uznano, że predefiniowana analiza MMRM powinna uwzględniać człon interakcyjny „wartość początkowa x wartość uzyskana” w czasie wizyty. Zastosowanie tego członu jest kluczowe przy uwzględnieniu wpływu wartości początkowych na wartości uzyskiwane w trakcie każdej wizyty. Uwzględnienie tego członu, jak przekonują autorzy publikacji, powołując się na dane z literatury, stało się standardową praktyką w przypadku wykonywania analiz metodą MMRM. Po uwzględnieniu członu interakcyjnego w analizie wykonanej metodą MMRM p-wartość wyniosła 0,0446. Należy również przede wszystkim pamiętać, że w czasie projektowania Badania 007 nie znano jeszcze skali zróżnicowania wyników 6MWD w czasie</p>

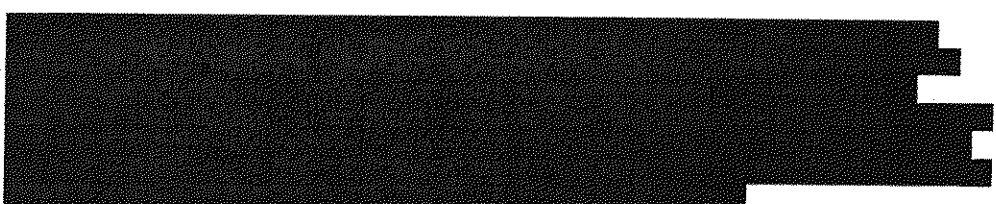
48 tygodni powodowanych przez różne stopnie zaawansowania choroby. Po zakończeniu okresu leczenia, stało się jednak jasne, że wskaźnik progresji choroby wykazał znaczną heterogeniczność u chorych na nmDMD. To z kolei przełożyło się na wyższą, niż wcześniej oczekiwano, wartość SD (72-90 metrów). Autorzy badania przyznali, że przy tak wysokiej wartości SD, badanie miało zbyt niską moc statystyczną. Mimo to, należy jednak zdecydowanie podkreślić, że wyniki Badania 007 są zadowalające, gdyż osiągnięto założony próg istotności klinicznej. Dodatkowo należy wskazać, wyniki te zostały zweryfikowane przez EMA, która przyznając tymczasowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zwiększyła dopuszczalny poziom niepewności odnośnie korzyści i ryzyka, mając na uwadze ciężkie upośledzenie wywołwane przed DMD oraz fakt, że jest to choroba zagrażająca życiu. Wykonanie analiz w zróżnicowanych populacjach również zostało zaakceptowane przez EMA, przykładowo analiza post-hoc w podgrupie ADP, w której spodziewany efekt leczenia ataluremem na zdolność poruszania się jest najbardziej widoczny. Podgrupę tę wyodrębniono głównie na podstawie obserwacji naturalnego przebiegu choroby u chorych przyjmujących placebo. Podgrupa ADP obejmowała chorych w wieku od 7. do 16. roku życia z wynikiem początkowym 6MWT $\leq 80\%$ wartości należnej, wynoszącym ≥ 150 metrów oraz chorych stosujących GKS. Wybór takiej podgrupy został uznany przez CHMP, zewnętrznych ekspertów oraz przedstawicieli chorych jako naukowo oraz klinicznie uzasadniony.

- Dla części wyników, w których oceniano dany parameter jako zmianę średniej wartości względem wartości początkowej, w tabelach podano informację, która sugeruje, iż ocenie podlega wartość średniej, a nie jej zmiana. Takie przedstawienie danych może wpływać na ich utrudnioną, czy też błędną interpretację.

W każdej z tabel podano informację, że analizowana jest zmiana średniej wartości. Wątpliwość mogła budzić jedynie Tabela 24 (Ocena zdolności poruszania się według kwestionariusza NSAA), przy czym wykres odnoszący się do tej tabeli przedstawiony poniżej został opisany prawidłowo jako zmiana tego wyniku, sugerując, że w tabeli również oceniano zmianę.

Str. 44, podrozdział 4.3, wątpliwości dotyczące braku punktu końcowego utrata zdolności samodzielnego poruszania się w Badaniu 007

Wątpliwości budzi fakt, iż powyższy punkt końcowy [utrata zdolności do samodzielnego poruszania się] nie został przedstawiony w głównym badaniu włączonym do AKL, tj. badaniu 007.



Str. 44/45, podrozdział 4.3, wątpliwości dotyczące wybiórczego przedstawienia wyników

Wybiórcze zaprezentowanie wyników oraz podanie niepełnych danych uniemożliwia poprawną interpretację badań oraz budzi wątpliwości odnośnie obiektywnego przedstawienia uzyskanych wyników dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii.

Należy mieć na uwadze, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane, a ponadto jedynie dodatkowo przedstawiono wyniki Badania 020 oraz metaanalizy Badania 007 oraz Badania 020 (kierując się wcześniejszymi doświadczeniami refundacyjnymi Zamawiającego). Badanie 020 nie zostało jeszcze zakończone, stąd wiele brakujących danych. Dodatkowo należy wspomnieć, że zarówno NICE, jak i EMA uznały przedstawione wyniki za wystarczająco wiarygodne.

Str. 45, podrozdział 4.3, uwaga dotycząca częstości

W Badaniu 020 wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania biegunki oraz zaparc na niekorzyść ATA.

zdarzeń niepożądanych	Spodziewanym efektem jest większa liczba zdarzeń niepożądanych (w tym przypadku biegunki, zaparcia) w grupach stosujących oprócz glikokortykosteroidów dodatkowe aktywne leczenie. Ponadto wymienione zdarzenia łatwo poddają się leczeniu.
Str. 52 i str. 54	<p>„Oszacowanie, że stosowanie atalurenu opóźni czas utraty zdolności chodzenia o ok. 12,2 lata zostało wskazane na podstawie ekstrapolacji liniowej wyników przeprowadzonego testu (wg oszacowań wykonanych w ramach analizy wrażliwości uzyskano czas opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia równy 7,1 lat oraz 8,1 lat)” (str. 52)</p> <p>„Założenie, że czas utraty zdolności chodzenia u chorego wydłuży się o ok. 12,2 lat może okazać się dalekie od rzeczywistego czasu wystąpienia u tych pacjentów trudności motorycznych” (str. 54)</p> <p>W powyższym fragmencie analitycy Agencji mylnie zidentyfikowali parametry wykorzystane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości. W rzeczywistości w analizie podstawowej wykorzystano opóźnienie wieku do utraty zdolności chodzenia wynoszące 7,1 lat, a nie 12,2 lata (ten scenariusz wykorzystano w analizie wrażliwości). Oznacza to, że analizę podstawową oparto na najbardziej konserwatywnym oszacowaniu, zakładającym stopniowy spadek skuteczności leczenia, a nie jak twierdzą analitycy Agencji, najbardziej optymistycznym. Błąd Agencji został następnie powtórzony na str. 54, gdzie analitycy wykorzystują nieprawidłową wartość do podważenia wiarygodności analizy podstawowej. W świetle przedstawionych faktów, zarzuty Agencji nie są uzasadnione.</p>
Str. 52	<p>„Dane literaturowe wskazują, że większość chorych z DMD umiera około 20 roku życia, z kolei według Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych w tej chwili przy odpowiednim leczeniu chorzy mogą dożyć maksymalnie 30-40 r.ż.; stąd w ocenie Agencji założenia modelu w niewielkim stopniu odzwierciedlają stan rzeczywisty;”</p> <p>Dane na które powołuje się Agencja nie uwzględniają stosowania atalurenu, który jest innowacyjną technologią medyczną i wpłynie na wydłużenie przeżycia pacjentów. Korzystny wpływ atalurenu na długość życia, podkreślają również eksperci cytowani przez Agencję: prof. dr. Hab. Danuta Ryglewicz, dr. N. med. Barbara Ujma-Czapska i dr. Hab. n. med. Krystyna Szymańska. W związku z faktem, że dystrofię mięśniową Duchenne’a charakteryzuje szereg zdarzeń mających wpływ na życie chorego: stopniowy zanik mięśni, utrata zdolności chodzenia, następnie wystąpienie skoliozy i zaburzenia oddychania wydaje się, że ocena prawidłowości modelu jedynie na podstawie przeżycia chorych jest nadmiernym uproszczeniem i może prowadzić do błędnych wniosków. Należy zwrócić uwagę, że w literaturze wykazano istniejący związek pomiędzy wiekiem utraty zdolności chodzenia a wystąpieniem zaburzeń układu oddechowego i skoliozy, które to prowadzą w dalszej kolejności do zgonu. W badaniu <i>Humbertclaude 2012</i> wykazano, że chorzy, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku powyżej 11 lat mają niższe ryzyko wystąpienia powyższych powikłań. Spodziewane jest, że ataluren, który oddała czas utraty zdolności chodzenia będzie poprawiał czas przeżycia poprzez zmniejszenie ryzyka zaburzeń wentylacji i skoliozy. Dane PTChNM należy odnieść do ramienia PLC, które obrazuje wyniki zdrowotne chorych uzyskane przy zastosowaniu obecnie dostępnych technologii medycznych. W ramieniu PLC przeciętna niezdyktowana liczba lat życia wynosi 25 lat. Przeciętna długość życia chorych wynosi zatem ok. 34 lata (uwzględniając wiek początkowy ok. 9 lat). Wynik ten znajduje się niemal po środku przedziału wskazanego przez PTChNM co potwierdza wiarygodność tego aspektu analizy.</p>
Str. 52	<p>„Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości (zgodnie z wytycznymi HTA 2016)”</p> <p>Analizę złożono w czerwcu b.r. natomiast wytyczne, o których mowa opublikowano w sierpniu b.r. W związku z tym na dzień złożenia dokumentów analiza probabilistyczna nie była wymagana.</p>
Str. 52	<p>„W analizie uwzględniono spadek użyteczności opiekunów. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono analizy z perspektywy społecznej istnieje wątpliwość czy takie postępowanie jest właściwe”</p> <p>Dystrofia Duchenne’a wywiera wpływ nie tylko na jakość życia chorych ale także na ich opiekunów, którzy ponoszą zarówno konsekwencje fizyczne, psychiczne oraz materialne. Ciężki stan dziecka może także stać się przyczyną problemów zdrowotnych rodziców takich jak niepokój i depresja. Ponadto rodzice i opiekunowie zmuszeni są ograniczać godziny pracy lub w całości rezygnować z zatrudnienia w związku z chorobą dziecka. Uwzględnienie spadku użyteczności opiekunów jest prawidłowym rozwiązaniem, którego nie zakwestionowano w ramach oceny wniosku przez NICE.</p>
Str. 53	<p>„ryzyko zgonu zależne od wieku oraz masa ciała pacjentów zostały określone na podstawie danych brytyjskich”</p>

	W przypadku ryzyka zgonu w analizie przeprowadzono wizualne porównanie danych z Głównego Urzędu Statystycznego oraz danych brytyjskich i oceniono, że są one na tyle zbliżone, że wykorzystanie oryginalnych danych nie stanowi ograniczenia. Ponadto oba parametry były testowane w ramach analizy wrażliwości: w przypadku śmiertelności testowano dane Polskie a w przypadku masy ciała testowano wartości minimalne i maksymalne dla danego przedziału wiekowego.
--	---

* 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.)

* 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.