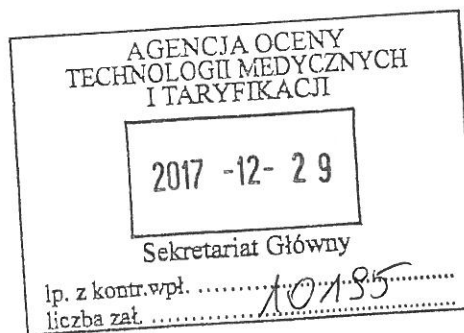


Shire Polska Sp. z o.o.
Warsaw Spire 37p.
Plac Europejski 1
00-844 Warszawa
Tel. +48 22 223 03 00
Fax: +48 22 223 03 40
shire.com



Shire

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analiz weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.8.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”

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:

Piotr Kolbusz - Shire *Kolbusz Piotr*

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych HyQvia (immunoglobulinum humanum normale) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, w tym: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)”

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.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.8.2017
- 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 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

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Shire Polska Sp. z o.o.
Warsaw Spire 37p.
Plac Europejski 1
00-844 Warszawa
Tel. +48 22 223 03 00
Fax: +48 22 223 03 40
shire.com



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 wiązą 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.

Nie dotyczy.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 29.12.2017 

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.2.1.1. Str. 37 (akapit pod tab.19)	W zdaniu: „Zgodnie z powyższą tabelką, obserwowano 2 epizody ciężkiej infekcji bakteryjnej, w trakcie stosowania ...” zamiast SCIG powinno być fSCIG.
Rozdz. 4.2.3, Str. 49 (pierwsz e 4 podpunkt y)	<p>Z uwagi na rodzaj dostępnych dowodów naukowych wnioskowanie w analizie klinicznej oparto o wyniki badań przeprowadzonych w populacji mieszanej, obejmującej zarówno dorosłych jak i dzieci. Podejście takie jest uznawane powszechnie za uzasadnione, gdyż skuteczność immunoglobulin nie jest uzależniona od wieku pacjentów. Dotyczy to również preparatu HyQvia, w przypadku którego w ChPL zamieszczono informację o braku znaczących różnic w działaniach farmakodynamicznych oraz skuteczności i bezpieczeństwie interwencji pomiędzy dziećmi i młodzieżą a dorosłymi. Podobne stanowisko zajmują eksperci EMA, którzy w dokumencie dotyczącym zasad prowadzenia badań klinicznych z wykorzystaniem ludzkich immunoglobulin wskazują, że dopuszczalne jest wnioskowanie nt. populacji pediatrycznej na podstawie wyników uzyskanych w populacji mieszanej. Oba wyżej wymienione dokumenty zostały przewożone w przedmiotowej AWA (Rozdz. 4.3, Strona 51).</p> <p>Wskazanie wnioskowane jest zawarte w zatwierdzonej charakterystyce produktu leczniczego, wg EMA dane kliniczne na temat immunoglobulin podawanych podskórnie w tym HyQvia nie wymagają dodatkowych badań (poza opublikowanym badaniem rejestracyjnym, Wassermann 2012) do dowodzenia skuteczności klinicznej i porównywalnego profilu bezpieczeństwa pomiędzy HyQvia i innymi SCIG, w związku z czym poszukiwanie takich danych wybiórczo dla fSCIG jest nieuzasadnione. Zgodnie z rekomendacjami EMA do oceny aktywności i bezpieczeństwa nowego preparatu wymagane są dane z laboratoryjnych testów biologicznych i badanie farmakokinetyczne. Do oceny efektywności klinicznej - badanie na mieszanej populacji pediatryczno-dorosłej, z oceną wybranych punktów końcowych, ale nie ma potrzeby dokonywania badania porównawczego z innymi SCIG. Badania takie zostały przeprowadzone i dostarczone w ramach analizy HyQvia. Dlatego też uprawnione jest</p>



	<p>założenie Wnioskodawcy o równej efektywności i bezpieczeństwie stosowania HyQvia i innych preparatów SCIg, przy zachowaniu stwierdzonych różnic w zakresie farmakokinetyki.</p> <p>Źródło: EMA, Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration. (SCIg/IMIg), 23 July 2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190211.pdf</p>
<p>Rozdz. 4.2.3, Str. 49 (podpunkt 5 – „Badanie Wasserman 2012...”)</p>	<p>Badanie Wasserman 2012 nie było zaprojektowane w celu porównania interwencji fSCIg i IVIG, jednak stanowi najlepsze dostępne źródło informacji na temat względnej skuteczności obu rodzajów terapii, a uzyskane wyniki, choć obarczone niepewnością, pozwalają na wnioskowanie o względnej efektywności obu metod.</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących obie interwencje w sposób bezpośredni.</p>
<p>Rozdz. 4.2.3, Str. 49 (podpunkt 6 – „W analizie bezpieczeństwa” podpunkt 7 – „Dla porównania IVIg”)</p>	<p>Z uwagi na różnice w długości okresu obserwacji pomiędzy grupą fSCIg a ramieniem IVIG konieczne było dostosowanie wyników, aby zapewnić porównywalność wskaźników skuteczności i bezpieczeństwa dla obu ramion. Podejście to, obarczone jest wprawdzie ograniczeniami, aczkolwiek cechuje się zdecydowanie mniejszym ryzykiem błędu niż zestawienie surowych odsetków zdarzeń bez uwzględnienia różnic w długości okresu interwencji (a przy tym ilości wykonanych infuzji). Analogiczny sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na stałą ilość infuzji zastosowano w głównym badaniu rejestracyjnym (Wasserman 2012), którego wyniki opublikowano w recenzowanym czasopiśmie naukowym (peer review).</p>
<p>Rozdz. 4.2.3, Str. 49 (podpunkt 8 – „Stosowanie leku Hyqvia”); Rozdz. 4.3, Str.</p>	<p>Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumentacji EMA (2013 oraz 2016) reakcje niepożądane o charakterze miejscowym są charakterystyczne dla podania podskórnego i wraz z czasem trwania terapii ich liczba maleje, co obserwowano także w badaniu Wasserman 2012. W związku z tym można przypuszczać, iż wygodę związaną z dłuższym odstępem pomiędzy infuzjami fSCIg przy porównywalnej skuteczności klinicznej obserwować będzie można w dłuższym horyzoncie czasowym.</p>



52	
<p>Rozdz. 4.2.3, Str. 49 (podpunkt 10 – „Wnioskodawca nie odniósł się do wyników w zakresie jakości życia”); Rozdz. 4.3, Str. 51-52</p>	<p>Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumentacji EMA (2013) wspomniana przez analityków AOTMiT analiza dotycząca jakości życia miała charakter wyłącznie eksploracyjny, co więcej użyte w ocenie narzędzia i skale, mogą nie być wystarczająco czułe, aby te różnice wychwytać.</p>
<p>Rozdz. 4.3, Str. 51 (niniejsza AK nie przedstawia wiarygodnego porównania interwencji z komparatorem)</p>	<p>Agencje EMA i FDA za wystarczające do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IgG w PNO uznają wyniki badań jednoramiennych z porównaniem do danych zebranych retrospektywnie lub do danych literaturowych. Podejście takie jest uzasadnione, gdyż IgG u pacjentów z PNO stanowi terapię o bezpośrednim charakterze substytucyjnym polegającą na uzupełnianiu ilościowych lub jakościowych niedoborów cząsteczek naturalnie występujących w organizmie osoby zdrowej.</p>
<p>Rozdz. 4.3, Str. 51 (badanie kliniczne</p>	<p>W publikacji źródłowej (Wasserman 2012) znajduje się informacja o tym, że analiza <i>post-hoc</i> nie wykazała istnienia ryzyka błędu systematycznego związanego z sezonowością zachorowań (infekcji).</p>



<p>powinno trwać min. 1 rok aby uniknąć <i>seasonal bias</i>)</p>	
<p>Rozdz. 5.1.1 Str. 55. Punkt 5</p>	<p>Warto zwrócić uwagę, że dostępność różnych wielkości opakowań jest wyraźną przewagą HyQvia nad innymi preparatami, umożliwiającą lepsze gospodarowanie produktem leczniczym.</p>
<p>Rozdz. 5.2.2 Str. 58.</p>	<p>Porównanie z Nanogy 5% jako produktem najkorzystniejszym cenowo – naszym zdaniem absolutnie błędne z powodów wskazanych powyżej (specyficzna sytuacja i cena Nanogy 5%). Nanogy 5% był sprzedawany w bieżącym (2017) roku po dramatycznie niskich cenach ze względu na kończący się termin ważności (o czym Biomed Lublin, podmiot odpowiedzialny, donosił w publicznie dostępnych sprawozdaniach giełdowych, a co stało się w H1 2017 i Q3 2017 roku jedną z przyczyn strat uzyskanych przez tę Spółkę w „segmencie osoczym”, sprawozdania dostępne na stronach WSS Biomed Lublin SA; m.in.: „Saldo odpisu na produkty gotowe na dzień 30.09.2017 r. obejmuje głównie odpis aktualizujący wartość zapasów immunoglobuliny Nanogy w kwocie 18 114 tys. PLN. Odpis został księgowany 30.06.2017 w związku z upływem terminu ważności Nanogy i obejmuje zarówno saldo zapasów zgromadzonych w magazynie Spółki, jak i wartość przewidywanych zwrotów od kontrahentów Spółki”) – produkt sprzedawany w obniżonej cenie, w końcówce terminu ważności i przynoszący producentowi straty nie jest właściwym punktem odniesienia do zapewnienia na rynku dostępności produktów leczniczych dla chorych przez produkty porównywane z nim cenowo.</p> <p>Pragnę podkreślić, że Wnioskodawca nie neguje, że w 2017 r. produkt Nanogy 5% był interwencją o najkorzystniejszym współczynniku kosztu do efektów. Jednak, ze względu na wyżej wymienione informacje, należy przyjąć, że poziom cen (i kosztów NFZ) sprawozdawany w kolejnych latach będzie istotnie wyższy, a co za tym idzie nieuzasadnionym jest przyjęcie poziomów cen Nanogy 5% z 2017 r. na potrzeby analizy ekonomicznej leku HyQvia, w tym w szczególności przeprowadzanie na ich podstawie wyliczenia cen progowych.</p> <p>Źródło: 1. BIOMED-LUBLIN”. WYTWÓRNIA SUROWIC I SZCZEPIONEK S.A.. SKR</p>



	<p>KWARTALNE. SPRAWOZDANIE FINANSOWE. ZA OKRES. 1 LIPCA 2017 – 30 WRZEŚNIA 2017 ROKU. Lublin, 15 listopad 2017 r. http://www.parkiet.com/assets/pdf/PA2501011114.pdf</p> <p>2. BIOMED-LUBLIN". WYTWÓRNIA SUROWIC I SZCZEPIONEK S.A.. SPRAWOZDANIE. Z DZIAŁALNOŚCI SPÓŁKI. ZA OKRES. 01.01.2017 – 30.06.2017. Lublin, 31 sierpnia 2017 r. http://www.biomed.lublin.pl/images/stories/file/raporty%202017/sprawozdanie_z_dzialalnosci_1h_2017_rok_wersja_31_08_2017_gpw_201708311154163565.pdf</p>
Str. 61. Tabela, pytanie: „Czy skuteczność”.	Należy zwrócić uwagę, że efektywność kliniczną preparatu badano wg wytycznych EMA, nie budzi wątpliwości, stała się podstawą do rejestracji leku. Nie ma podstaw do żądania badań porównawczych z innymi SCIG.
Str. 63. Akapit 2.	W ocenie Wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 Ustawy o Refundacji, gdyż produkt HyQvia ma refundowane odpowiedniki we wnioskowanym wskazaniu i Ustawa refundacyjna w innym miejscu precyzuje wymagania cenowe dla takich produktów.
Str. 63. Akapity 3 i 4	Ze względu na 1) posiadanie przez preparaty HyQvia refundowanych odpowiedników i w związku z tym inne regulacje cenowe które powinny być zastosowane w stosunku do tych preparatów zgodnie z Ustawą Refundacyjną oraz ze względu opisana powyżej sytuację Nanogy, porównanie ceny HyQvia z Nanogy 5% jako benchmarkiem wyznaczającym maksymalną cenę wprowadzenia HyQvia na listy refundacyjne w ocenie Wnioskodawcy jest podwójnie niewłaściwe.
Str. 65, Tabela 43 str. 66, str. 67, str. 70	Analiza została wykonana z perspektywy NFZ, stąd w obliczeniach uwzględniono wartość limitu finansowania dla preparatu HyQvia, gdyż w programach lekowych płatnik pokrywa jedynie koszty leków do limitu finansowania w ramach odpowiednich grup limitowych. Uwzględnienie w obliczeniach ceny hurtowej brutto z Obwieszczenia MZ (zamiast limitu finansowania) skutkowałoby <i>de facto</i> zmianą perspektywy analizy z perspektywy NFZ na perspektywę świadczeniodawcy, co jest niezgodne celem analizy oraz Rozporządzeniem MZ dotyczącym wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy HTA (§ 5. pkt. 10). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że ostateczna cena preparatu HyQvia dla świadczeniodawcy uzależniona będzie od wyników przetargu i może być niższa niż cena urzędowa określona w Obwieszczeniu MZ. W tym kontekście podniesiona kilkakrotnie w ramach analizy weryfikacyjnej uwaga dot. niezgodności w zakresie uwzględnionej ceny preparatu HyQvia jest niezasadna.

Str. 70. Akapit ostatni.	Ryzyko przyrostu odsetka diagnozowanych pacjentów z PNO jest praktycznie zerowe, o ile MZ / NFZ nie podejmą działań zmierzających do znacznie intensywniejszej diagnostyki w kierunku PNO u chorych wykazujących kliniczne objawy sugerujące PNO – działania edukacyjne prowadzone przez uczestników tego rynku przynoszą bardzo słabe rezultaty. Gdyby jednak nawet stało się tak, koszty medyczne i pozamedyczne takiego działania przełożyłyby się na istotne oszczędności, gdyż terapia substytucyjna za pomocą Ig jest efektywna kosztowo w stosunku do nieleczenia PNO.
--------------------------------	---

* 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

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.)



Shire Polska Sp. z o.o.
Warsaw Spire 37p.
Plac Europejski 1
00-844 Warszawa
Tel. +48 22 223 03 00
Fax: +48 22 223 03 40
shire.com



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.