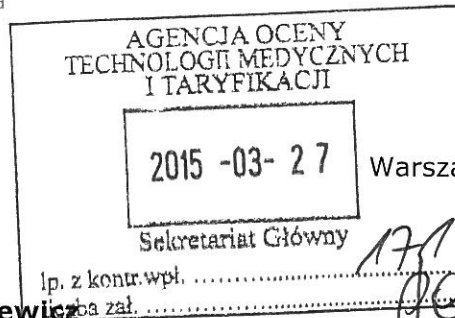


Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Ilżecka 24
02-135 Warszawa, Polska
tel. +48 22 237 60 00
fax +48 22 237 30 31
www.janssen.pl



Warszawa, dnia 26 marca 2015 r.

Sz. P.

Wojciech J. Matuszewicz
Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

JC/MEA/31/03/2015

Dotyczy: przekazania uwag do analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Olysio®, (symeprewir), kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułek, kod EAN 5909991142360 będącego przedmiotem wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD 10 B 18.2).

Szanowny Panie Prezeso

Działając w imieniu wnioskodawcy, tj. Spółki Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o. będącej przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego Janssen – Cilag International NV z siedzibą w Beerse Belgia, w związku z opublikowaniem w BIP AOTMiT analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Olysio®, (symeprewir), kapsułki twarde 150 mg, 7 kapsułek, będącego przedmiotem wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD 10 B 18.2), zgodnie z obowiązującymi procedurami przesyłam w załączeniu uwagi do przedmiotowej analizy.

Jednocześnie pragnę poinformować, iż obok uwag do AWA AOTMiT załączam dokumenty stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa. W związku z powyższym, zwracam się z uprzejmą prośbą o nie publikowanie załączonych materiałów i pozostawieni ich jedynie do wiadomości Agencji lub innych organów decyzyjnych.

Z poważaniem

Krzysztof Tronczyński

Krzysztof L. Tronczyński

Kierownik ds. Cen i Refundacji

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

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
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

| Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: | |
|--|---|
| Numer: | AOTMiT-OT-4351-5/2015 |
| Tytuł: | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Olysio (symeprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B 18.2” |

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:

.....
Krzysztof L. Tronczyński

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 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.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKl 27.03.2015r. Krzysztof L. Maciejewski

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|---|
| Odp. do uwagi dla porównania bezpośredniego, podpunkt 1, str. 40 | <p>Uwaga analityka AOTMiT: „w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 92 (str. 194), zaprezentowano wyniki dotyczące odsetka chorych z zaburzeniami wybranych parametrów laboratoryjnych, w tym zwiększenia stężenia bilirubiny (3. lub 4 stopnia) t. 1,9% vs bd. (odpowiednio grupa przyjmująca symeprewir vs grupa kontrolna), przy czym w publikacji źródłowej dla badania <i>PROMISE</i> zidentyfikowano odmienne wartości odpowiednio 1,5% vs 0,4%”.</p> <p>W AEK poprawnie podano odsetek chorych ze zwiększeniem stężenia bilirubiny 3. lub 4. stopnia w grupie S12PR24/48, który wyniósł 1,9%. Wartość tą obliczono sumując odsetek chorych ze zwiększeniem stężenia bilirubiny 3. stopnia (1,5%) i 4. stopnia (0,4%). Autorzy badania nie przedstawili informacji dla grupy Pbo12PR48.</p> <p>W publikacji źródłowej badania <i>PROMISE</i> podano: „<i>Grades 3 or 4 increased bilirubin AEs occurred in 1.5% and 0.4% of simeprevir-treated patients, respectively, but none led to discontinuation of simeprevir.</i>”.</p> <p>Ze tego zdania wynika, że dane dotyczą chorych z grupy symeprewiru, a nie dla grup symeprewiru i kontrolnej. W publikacji źródłowej do badania każdorazowo zaznaczano, czy prezentowane dane dotyczą grupy symeprewiru, czy też grupy placebo.</p> |
| Odp. do dodatkowych zidentyfikowanych ograniczeń, podpunkt 1, str. 40 | <p>Uwaga analityka AOTMiT: „w analizie klinicznej wnioskodawcy na str. 398, w podrozdziale wyniki badania <i>SPRINT-2</i> wskazano, iż „Informacje o analizie SVR24 w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego <i>Poordad 2011a</i> – wyniki dotyczące porównania schematu trójlekowego z boceprewirem względem schematu dwulekowego; przy czym nie ma możliwości zweryfikowania tych danych ze względu na fakt, iż w analizie wnioskodawcy nie podano danych bibliograficznych publikacji <i>Poordad 2011a</i>”.</p> <p>W piśmiennictwie AEK pominięto cytację doniesienia konferencyjnego <i>Poordad 2011a: Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC et al. IL28b polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis c genotype 1 treated with Boceprevir (BOC) combination therapy. Journal of Hepatology. 2011;54(1):S6.</i> Jednak dane prezentowane w raporcie pochodzące z tego doniesienia konferencyjnego były przedstawione prawidłowo. Załączono także tekst doniesienia.</p> <p>Poniżej przedstawiono tabelaryczne wyniki z tego doniesienia:</p> |

| | SVR by IL28B Genotype (based on rs12979860) | | | | |
|---|--|--------------|--------------|-------------|------------|
| | SVR, % (Number) of Patients** | | | | |
| | Overall | CC | CT | TT | |
| | Pooled Data | | | | |
| | Control: 48 P/R - | 73 (56/77) | 26 (38/145) | 32 (15/47) | |
| | BOC RGT - | 81 (85/105) | 64 (105/165) | 55 (29/53) | |
| | BOC/PR48 - | 79 (61/77) | 72 (130/181) | 63 (39/62) | |
| | SPRINT-2* | | | | |
| | Control: 48 P/R | 38 (137/364) | 78 (50/64) | 28 (33/116) | 27 (10/37) |
| | BOC RGT | 63 (233/368) | 82 (63/77) | 65 (67/103) | 55 (23/42) |
| | BOC/PR48 | 66 (242/366) | 80 (44/55) | 71 (82/115) | 59 (26/44) |
| | RESPOND-2* | | | | |
| | Control: 48 P/R | 21 (17/80) | 46 (6/13) | 17 (5/29) | 50 (5/10) |
| | BOC RGT | 59 (95/162) | 79 (22/28) | 61 (38/62) | 55 (6/11) |
| | BOC/PR48 | 66 (107/161) | 77 (17/22) | 73 (48/66) | 72 (13/18) |
| | *Patients were randomized to 4 weeks PR, followed by (1) PR plus placebo for 44 weeks (48 P/R), (2) PR plus response-guided BOC therapy (BOC RGT) treatment-naive (SPRINT-2): for 24 weeks, with additional 20 weeks PR if detectable HCV-RNA during Weeks 8–24 (Week 24 stopping rule – all arms); treatment-failure (RESPOND-2): for 32 weeks, with additional 12 weeks PR if detectable HCV-RNA at Week 8 (Week 12 stopping rule – all arms), or (3) PR plus BOC for 44 weeks (BOC/PR48). BOC= boceprevir 800 mg TID; PR= pegylated interferon 1.5 µg/kg once weekly + ribavirin 600 to 1400 mg/day; RGT= response-guided therapy; SVR= sustained virologic response. | | | | |
| | **Reflects patients with available IL28B data. | | | | |
| Odp. do dodatkowych zidentyfikowanych ograniczeń, podpunkt 2, str. 40 | <p>Uwaga analityka AOTMiT: „w analizie klinicznej wnioskodawcy na str. 354 w tabeli 230, przedstawiono (na podstawie wyników badania <i>REALIZE</i>) odsetki chorych uzyskujących SVR24 w grupach z telaprawirem oraz kontrolnej w podgrupach wydzielonych na podstawie stopnia włóknienia wątroby, przy czym nie ma możliwości zweryfikowania tych danych, ze względu na nieprzekazanie do Agencji materiałów dostarczonych wykonawcy raportu przez podmiot odpowiedzialny tj. raportu <i>Clinical Research Report VX-950-TIDP24-C216</i> z 2010 roku”.</p> <p>Załączono raport do odpowiedzi.</p> | | | | |
| Odp. do uwagi, str. 41 | <p>Uwaga analityka AOTMiT: „W przeprowadzonym w analizie wnioskodawcy porównaniu pośrednim wykorzystano model statystyczny, który zaimplementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3, przy czym nie przekazano do Agencji zastosowanego w modelu kodu, w związku z czym nie było możliwości zweryfikowanie poprawności przedstawionych obliczeń”.</p> <p>Załączono kod WinBUGS do odpowiedzi.</p> | | | | |
| Odp. do uwagi dla porównania pośredniego, podpunkt 1, str. 41 | <p>Uwaga analityka AOTMiT: „w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego szansy uzyskania SVR, w tabeli 493 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 493), dla badania <i>PILLAR</i> w ramieniu S12PR24/48 wskazano wartość n/N (%) jako 57/71 (80,3%), przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 62/77 (80,5%). Zidentyfikowane rozbieżności są niewielkie i prawdopodobnie nie wpłyną na wnioski płynące z porównania pośredniego”.</p> <p>W AEK poprawnie podano wartość SVR z badania <i>PILLAR</i> w ramieniu S12PR24/48: 57/71 (80,3%). Wartość ta pochodzi z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny i dotyczy populacji, z której wykluczono chorych z polimorfizmem Q80K. Ponieważ liczebności tej nie można było uzyskać z opublikowanych danych, nie wykorzystano tych odsetków w opisie badania</p> | | | | |

| | | | | |
|--|--|--------------------------------|-------------|--------------|
| | <p><i>PILLAR</i>, jedynie w porównaniu pośrednim. Różnica w odsetkach jest na tyle niewielka (80,3% vs 80,5% przy użyciu danych dla całej populacji), że nie wpływa na uzyskane wyniki, niemniej jednak w celu zachowania przyjętych założeń, w obliczeniach jako bardziej wiarygodne wykorzystano odsetki z populacji bez chorych ze wspomnianym polimorfizmem.</p> <p>Załączono raport Amaris z którego uzyskano dane.</p> | | | |
| <p>Odp. do uwagi dla porównania pośredniego, podpunkt 2, str. 41</p> | <p>Uwaga analityka AOTMiT: „w populacji chorych wcześniej leczonych, w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego szansy uzyskania SVR, w tabeli 370 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 527), dla badania <i>ASPIRE</i> w ramieniu S12PR48 wskazano wartość n/N (%) jako 39/58 (67,2%), przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 39/59 (66,1%), natomiast dla badania <i>PROMISE</i> w ramieniu S12PR24148 wskazano wartość n/N (%) jako 191/229 (83,4%), natomiast wydaje się, że prawidłowa wartość to 190/228 (83,3%). Zidentyfikowane rozbieżności są niewielkie i prawdopodobnie nie wpłyną na wnioski płynące z porównania pośredniego”.</p> <p>Uwaga AOTMiT słuszna. W AEK poprawnie podano wartość SVR u chorych bez polimorfizmu Q80K: 39/58 (67,2%) dla badania <i>ASPIRE</i> w ramieniu S12PR48. Wartość ta pochodzi z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny i stanowi sumę pacjentów z SVR spośród chorych z podtypem 1a HCV bez polimorfizmu Q80K i chorych z podtypem 1b HCV, u których wiadomo że polimorfizm nie występuje.</p> <p>W publikacji źródłowej badania <i>ASPIRE</i> podano: „Among simeprevir 150-mg-treated patients with HCV genotype 1a, SVR rates were similar between patients with or without the Q80K polymorphism at baseline (14 of 23 [60.9%] vs 39 of 59 [66.1%], respectively).”</p> <p>Wartość 39/59 (66,1%) dotyczy SVR u chorych otrzymujących dawkę 150 mg symeprewiru we wszystkich trzech grupach łącznie (150 mg symeprewiru podawane przez 12, 24 lub 48 tygodni), podczas gdy w AEK uwzględniono wyłącznie grupę, w której symeprewir stosowano przez 12 tygodni (S12Pbo36PR48).</p> <p>W AEK poprawnie podano wartość SVR u chorych bez polimorfizmu Q80K: 191/229 (83,4%) dla badania <i>PROMISE</i> w ramieniu S12PR24148. Wartość ta stanowi sumę pacjentów z SVR spośród chorych z podtypem 1a HCV bez polimorfizmu Q80K (62/79), chorych z podtypem 1b HCV (128/149), u których wiadomo że polimorfizm nie występuje, oraz dane dla jednego pacjenta z SVR, u którego stwierdzono podtyp HCV inny niż 1a i 1b, u którego również brak polimorfizmu Q80K (1/1).</p> <p>Załączono raport Amaris z którego uzyskano dane.</p> | | | |
| <p>Odp. do uwagi dla porównania pośredniego, podpunkt 3, znacznik 1, str. 41</p> | <p>Uwaga analityka AOTMiT: „w populacji osób wcześniej nieleczonych w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, w tabeli 363 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 498), dla badania <i>PILLAR</i> w ramieniu PR48 wskazano wartość n/N (%) 0/77, przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 10/77 (13,0%); w ramieniu S12PR24/48 wskazano wartość n/N(%) 0/77, przy czym wydaje się, że prawidłowa wartość to 4/77 (5,2%).”. <p>W AEK błędnie podano dane dla badania <i>PILLAR</i> na temat częstości poważnych działań niepożądanych, które powinny wynieść 4/77 (5,2%) w ramieniu S12PR24/48 i 10/77 (13,0%) w ramieniu PR48. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych oszacowane w porównaniu pośrednim wyniosłoby:</p> <table border="1" data-bbox="485 1917 1382 1966"> <tr> <td data-bbox="485 1917 858 1966">Wyniki porównania pośredniego:</td> <td data-bbox="858 1917 1118 1966">Model fixed</td> <td data-bbox="1118 1917 1382 1966">Model random</td> </tr> </table> | Wyniki porównania pośredniego: | Model fixed | Model random |
| Wyniki porównania pośredniego: | Model fixed | Model random | | |

| | | średnia/mediana OR (95% CrI) | średnia/mediana OR (95% CrI) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Zbieżność modelu (parametr DIC) | 81,476 | 82,750 |
| | S12PR24/48 vs PR48 | 0,65/0,62 (0,36; 1,07) | 0,69/0,60 (0,18; 1,80) |
| | S12PR24/48 vs T12PR24/48 (RGT) | 0,48/0,44 (0,20; 0,95) | 0,91/0,43 (0,04; 3,60) |
| | S12PR24/48 vs T12PR24 | 0,55/0,47 (0,14; 1,44) | 0,99/0,45 (0,04; 4,16) |
| | S12PR24/48 vs PR4BPR24/44 (RGT) | 0,48/0,45 (0,22; 0,93) | 0,90/0,43 (0,05; 3,71) |
| | S12PR24/48 vs PR4BPR44 | 0,44/0,41 (0,20; 0,85) | 0,82/0,40 (0,04; 3,32) |

W modelu *fixed* wyniki dla porównania symeprewiru z boceprewirem oszacowane ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie mniejsze, ale w modelu *random* wyniki nie były istotne statystycznie.

Odp. do uwagi dla porównania pośredniego, podpunkt 3, znaczniki 2-5, str. 41

Uwaga analityka AOTMiT: „w populacji osób wcześniej nieleczonych w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego:

- ✓ ryzyka wystąpienia niedokrwistości, w tabeli 366 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 516), dla badania *PROVE1* w ramionach PR48, T12PR24 oraz T12PR48 wskazano wartości n/N(%) odpowiednio 20/75 (26,7%), 29/79 (36,7%) i 23/79 (29,1%), przy czym wydaje się, że prawidłowe wartości to 27/75 (36,0%), 37/79 (46,84%) oraz 29/79 (36,7%),
- ✓ ryzyka wystąpienia neutropenii. w tabeli 367 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 519), dla badania *PROVE1* w ramionach PR48, T12PR24 oraz T12PR48 wskazano wartości n/N(%) odpowiednio 18/75 (24,0%), 11/79 (13,9%) i 19/79 (24,1%), przy czym wydaje się, że prawidłowe wartości to 24/75(32,0%), 14/79 (17,72%) oraz 24/79 (30,38%),
- ✓ ryzyka wystąpienia świądu, w tabeli 368 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 522), dla badania *PROVE1* w ramionach PR48, T12PR24 oraz T12PR48 wskazano wartości n/N(%) odpowiednio 17/75 (22,7%), 38/79 (48,1%) i 32/79 (40,5%), przy czym wydaje się, że prawidłowe wartości to 23/75 (30,67%), 48/79 (60,76%) oraz 40/79 (50,83%),
- ✓ ryzyka wystąpienia wysypki, w tabeli 369 analizy klinicznej wnioskodawcy (str. 524), dla badania *PROVE1* w ramionach PR48, T12PR24 oraz T12PR48 wskazano wartości n/N(%) odpowiednio 31/75 (41,3%), 47/79 (59,5%) i 48/79 (60,8%), przy czym wydaje się, że prawidłowe wartości to 41/75(54,67%), 60/79 (75,95%) oraz 61/79(77,22%).”.

Wnioskodawca nie może się zgodzić z uwagami AOTMiT odnośnie interpretacji danych przedstawionych w publikacji źródłowej badania *PROVE1*. Zdaniem Wnioskodawcy w publikacji w tabeli 3 podano odsetki chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi, podczas gdy AOTMiT potraktował te dane jako liczby chorych z działaniami niepożądanymi.

| Adverse Event | T12PR24 (N=79) | T12PR48 (N=79) | T12PR12 (N=17) | PR48 (N=75) |
|---------------|----------------------------|----------------|----------------|-------------|
| | <i>percent of patients</i> | | | |
| Fatigue | 70 | 73 | 82 | 76 |
| Nausea | 56 | 48 | 65 | 29 |

W AEK prawidłowo podano dane dla wymienionych działań niepożądanych.

Odp. do dodatkowych zidentyfikowanych ograniczeń, podpunkt 1, str. 41

Uwaga analityka AOTMiT: „w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego szansy uzyskania SVR w podgrupach chorych z genotypem 1L28B TT, w podgrupach chorych z genotypem 1L28B TT lub CT, w podgrupach chorych ze stopniem włóknienia wątroby ≥ 2 wg skali Scheuera oraz w podgrupach chorych ze stopniem włóknienia wątroby ≤ 2 wg skali Scheuera (analiza kliniczna wnioskodawcy, odpowiednio tabela 357, tabela 358, tabela 359, tabela 360), nie ma możliwości zweryfikowania danych z badania *SPRINT-*

| | |
|--|--|
| | <p>2, wykorzystanych w porównaniu pośrednim, ze względu na fakt iż w analizie wnioskodawcy nie podano danych bibliograficznych publikacji <i>Poordad 2011a</i>".</p> <p>W piśmiennictwie AEK pominięto cytację doniesienia konferencyjnego <i>Poordad 2011a: Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC et al. I128b polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis c genotype 1 treated with Boceprevir (BOC) combination therapy. Journal of Hepatology. 2011;54(1):S6.</i> Jednak dane prezentowane w raporcie pochodzące z tego doniesienia konferencyjnego były przedstawione prawidłowo. Tabelę z danymi pochodzącymi z tego doniesienia zaprezentowano powyżej. Załączono także tekst publikacji.</p> |
| <p>Odp. do dodatkowych zidentyfikowanych ograniczeń, podpunkt 2, str. 41</p> | <p>Uwaga analityka AOTMiT: „w populacji chorych wcześniej leczonych, w odniesieniu do danych wykorzystanych do porównania pośredniego szansy uzyskania SVR w podgrupach chorych ze stopniem włóknienia wątroby ≥ 2 wg skali Scheuera oraz w podgrupach chorych ze stopniem włóknienia wątroby ≤ 2 wg skali Scheuera (analiza kliniczna wnioskodawcy, odpowiednio tabela 371 oraz tabela 372), nie ma możliwości zweryfikowania danych z badania <i>REALIZE</i>, wykorzystanych w porównaniu pośrednim, ze względu na nieprzekazanie Agencji materiałów dostarczonych wykonawcy raportu przez podmiot odpowiedzialny - <i>Clinical Research Report VX-950-TIDP24-C216</i> z 2010 roku”.</p> <p>Raport załączono do odpowiedzi.</p> |
| <p>Odp. do komentarza do horyzontu analizy, str. 67</p> | <p>...”horyzont analizy wynoszący 70 lat wydaje się zbyt długi (...) W modelu dla genotypu 1 wirusa HCV odsetki pacjentów dożywających ponad 100 lat wynoszą w zależności od ramienia i populacji od 2 do nawet 10%”...</p> <p>Zdaniem Wnioskodawcy przyjęty w modelu horyzont czasowy wynoszący 70 lat należy uznać za właściwy. Należy zwrócić uwagę, że w każdym cyklu modelu uwzględniana jest umieralność naturalna zgodnie z danymi GUS a dodatkowo u chorych z powikłaniami marskości naliczana jest śmiertelność z powodu powikłań. Oznacza to, że chorzy w kohorcie modelu nie mogą żyć dłużej od populacji ogólnej w analogicznym wieku. Oczywiście, dożycie 117 lat jest mało prawdopodobne (choć nie niemożliwe biorąc pod uwagę że przeżycie chorych z łagodnym włóknieniem uzyskujących SVR nie odbiega od populacji ogólnej), jednak poprzez uwzględnienie umieralności naturalnej, w praktyce znikomy odsetek chorych osiąga ten maksymalny horyzont.</p> <p>Z obliczeń Wnioskodawcy wynika, że w żadnym przypadku prawdopodobieństwo przeżycia powyżej 100 lat w modelu nie będzie przekraczać 1%. W skrajnie maksymalnym, hipotetycznym przypadku, gdzie wszyscy chorzy (w wieku wyjściowym 47,5 lat) byłiby we wczesnym stadium choroby i 100% z nich miało SVR, odsetek przeżyć 100 letnich wyniósłby 1,3% tj. odpowiadałby oszacowaniu dla populacji ogólnej (prawdopodobieństwu przeżycia ponad 100 lat pod warunkiem dożycia 47,5 lat).</p> <p>Nie znając sposobu obliczenia prawdopodobieństw przeżycia przez AOTMiT, z których wynika, że przeżycia powyżej 100 lat osiąmane są aż u 2-10% chorych, trudno odnieść się do przyczyn uzyskania takich wyników. Poniżej przedstawiamy jeden ze sposobów wyznaczenia prawdopodobieństwa przeżycia 100 lat w</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>modelu ekonomicznym:</p> <p>- w arkuszu "HCV prog model" znajduje się macierz z rozkładem kohorty w stanach zdrowotnych w kolejnych cyklach. Trzy spośród wyróżnionych w kolumnach stanów dotyczą zgonu:</p> <p>1) SVR LrD - zgony z powodu powikłań u chorych którzy uzyskali SVR (np. chorzy z marskością, u których po uzyskaniu SVR rozwinęło się w przyszłości HCC)</p> <p>2) LrD - zgony z powodu powikłań u chorych którzy nie uzyskali wyleczenia</p> <p>3) Death - zgony z innych przyczyn (wynikające z umieralności naturalnej)</p> <p>- Aby uzyskać skumulowane prawdopodobieństwo zgonu w danym cyklu, należy dodać te 3 prawdopodobieństwa z określonym wierszu (w tym przypadku w wierszu 67, oznaczającym przekroczenie 100 r.ż.)</p> <p>- Ostatecznie, prawdopodobieństwo dożycia ponad 100 lat stanowi dopełnienie do jedności skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu.</p> <p>Przykładowo, w analizie podstawowej u chorych G1 naive w populacji z włóknieniem ≥ 2 i IL28B CT/TT, suma komórek W67, AC67 i AD67 arkusza "HCV prog model" (oznaczających skumulowane prawdopodobieństwo zgonu w wieku 101 lat odpowiednio z trzech wskazanych powyżej przyczyn) wynosi 99,14%, zatem prawdopodobieństwo dożycia >100 lat w ramieniu SMV/PR wynosi $<1\%$. W ramieniu terapii dwulekowej jest ono jeszcze niższe ze względu na niższy SVR (i w konsekwencji większą liczbę powikłań marskości).</p> <p>Odsyłamy również do arkusza "Markov Pictures", gdzie przedstawione są krzywe i prawdopodobieństwa przeżycia, wyznaczone opisaną wcześniej metodą.</p> |
|--|---|

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

3. 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.

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.)

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 |
|--|--------------|
| | |
| | |

* 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.