



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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.39.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Fabry’ego (ICD-10 E 75.2)”

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. Karolkowa 30, 01-207 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:

Katarzyna Wepięć

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

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 2018 r., poz. 1510 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 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 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.

Pełnomocnik Wnioskodawcy – Genzyme Europe B.V., zatrudnienie w Sanofi-Aventis na stanowisku Market Access Lead

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

05.12.2018 *Katarzyna Hępniec'*

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

05.12.2018 *Katarzyna Hępniec'*

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Str. 11. rozdz. 3.1.1.3 Str. 15, rozdz. 3.1.2.3 Str. 27, Tabela 11 obszar populacja – uwagi oceniającego</p>	<p>Dotyczy: definicji populacji docelowej</p> <p>Odpowiedź: Populację docelową w przedłożonym wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Fabrazyme stanowią pacjenci z postacią objawową choroby Fabry'ego, spełniający kryteria proponowanego programu lekowego. Populacja ta jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego oraz dostępnych dowodów naukowych dla ocenianej interwencji. Tym niemniej zastosowane ograniczenie jest uzasadnione aktualnymi zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej (ERT zaleca się głównie pacjentom objawowym), jak również wychodzi na przeciw oczekiwaniom Prezesa AOTMiT zawartym w rekomendacji nr 101/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 roku.</p> <p>W przedłożonej analizie klinicznej uwzględniono badania przeprowadzone w populacji nieco szerszej aniżeli definicja populacji docelowej. Z uwagi na ultrazadki charakter choroby Fabry'ego oraz zmieniające się na przestrzeni lat kryteria diagnostyczne choroby, jak i kryteria rozpoczęcia terapii enzymatycznej (wynikające z postępu wiedzy medycznej i diagnostycznej), uznano, że zaprezentowane dane w najlepszy sposób opisują skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji.</p>
<p>Str. 18 rozdz. 3.4 i str. 26 rozdz. 3.5</p>	<p>Dotyczy: brak refundacji w Polsce terapii przyczynowych w chorobie Fabry'ego mimo istniejących 9 rekomendacji klinicznych/wytycznych w tym zakresie</p> <p>Odpowiedź: AOTMiT słusznie zwrócił uwagę na brak możliwości korzystania przez polskich pacjentów z enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Fabry'ego mimo, iż jest ona rekomendowana przez wszystkie wytyczne kliniczne w tym zakresie. Co więcej, wszyscy pacjenci w Unii Europejskiej poza Polską od lat mają dostęp do skutecznej terapii agalzydazą beta.</p>
<p>Str. 36/ Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT, pkt 1. Str. 42 opis pomiędzy tabela 24 a 25</p>	<p>Dotyczy: sposób interpretacji parametrów EBM opisujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji.</p> <p>Odpowiedź: Choroba Fabry'ego należy do schorzeń ultrazadkich, w przypadku których utrudnione jest prowadzenie badań klinicznych na odpowiednio dużych próbach pacjentów, zapewniających wystarczającą moc statystyczną. Z tego powodu wnioskowanie o istotności statystycznej zostało oparte na wartości parametru NNT, która odzwierciedla znaczenie kliniczne ocenianej interwencji, a więc efekt odczuwany przez pacjentów. W przypadku najważniejszych punktów końcowych wartość parametru NNT przyjmowała niskie wartości tj. 2-3, co świadczy o stosunkowo dużej</p>

sile interwencji. W tabelach poniżej przedstawiono punkty końcowe, w stosunku do których zaprezentowano wyniki w postaci parametrów NNT.

Tabela 1.
Próba wysiłkowa – wyniki dychotomiczne w badaniach RCT dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Punkt końcowy	OB ^a [mies.]	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
Bierer 2006	Liczba pacjentów z poprawą pułapu tlenowego (max V _{O2}) ^b	18	3/4 (75)	0/2 (0)	4,2 [0,31; 56,24]	NNT = 2 [1; 6]		

a) Próby wysiłkowe pacjentów były przeprowadzane co 3 mies. przez co najmniej 18 mies., stąd przyjęto 18-miesięczny okres obserwacji. b) Autorzy nie zdefiniowali minimalnie istotnie klinicznej różnicy (MCID, *minimally clinically important difference*) dla poprawy pułapu tlenowego.

Tabela 2.
Jakość życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D w badaniach dla porównania AGL-B vs BSC

Badanie	Domena EQ-5D	OB ^a	AGL-B		BSC		AGL-B vs BSC	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Żuraw 2011	Umiarkowane problemy	bd	12/14 (86)	2/6 (33)	2,57 [0,81; 8,13]	NNH = 1 [1; 9]		
	Krańcowe problemy	bd	1/14 (7)	3/6 (50)	0,14 [0,02; 1,11]	NNT = 3 [2; 158]		
	Jakiegokolwiek problemy	bd	13/14 (93)	5/6 (83)	1,11 [0,76; 1,64]	0,10 [-0,23; 0,42]		

a) Brak okresu obserwacji, badanie zaprojektowano jako badanie przekrojowe

Str. 37 przed akapitem ból
Str. 83, rozdz.
13

Dotyczy: brak uwzględnienia w AWA danych pochodzących z analiz *post-hoc* dokumentujących skuteczność kliniczną ocenianej interwencji

Odpowiedź: Większość pominiętych w AWA danych pochodzących z analiz *post-hoc* pochodzi z największego pod względem liczebności badania (Banikazemi 2007) i miała na celu wskazanie subpopulacji pacjentów, które mogłyby odnieść największe korzyści kliniczne z leczenia. Część analiz *post-hoc* dotyczyła także danych z faz przedłużonych głównych badań klinicznych, a zatem ich wyniki należy traktować jako uzupełniające źródło danych.

Ponadto warto zwrócić uwagę, że kryteria włączenia do AKL Fabrazyme dopuszczały możliwość włączenia badań retrospektywnych, co nie zostało zakwestionowane w AWA. W związku z tym pomijanie danych pochodzących z analiz *post-hoc*, które ze względu na swoją naturę są zbliżone do badań retrospektywnych, wydaje się być nieuzasadnione.

Str. 83, Rozdz.
13

Dotyczy: wątpliwości w zakresie zasadności wykorzystania skali NICE do oceny wiarygodności zakwalifikowanych do AKL prac nierandomizowanych.

Odpowiedź: Wiarygodność nierandomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do AKL w zależności od metodyki oceniano z wykorzystaniem skali NOS lub skali NICE. Przy czym skalę NICE wykorzystano do oceny doniesień naukowych

	<p>z poziomu IVC (inne badania grupy pacjentów), co wynikało z następujących powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wytyczne HTA wymagają oceny wiarygodności dla każdego zakwalifikowanego do AKL badania, jednakże bez jednoczesnego wskazania konkretnego narzędzia do oceny dowodów z poziomu IVC, b) nie odnaleziono gotowych narzędzi dedykowanych ocenie doniesień naukowych z poziomu IVC, c) metodyka zakwalifikowanych badań oraz zakres wykorzystanych danych najbardziej odpowiada specyfice badań jednoramiennych. <p>Mając na uwadze powyższe uznano, że skala NICE stanowi optymalne narzędzie do oceny wiarygodności doniesień naukowych z poziomu IVC.</p> <p>Równocześnie, odstępianie od oceny wiarygodności badań klinicznych z poziomu IVC w innych analizach ocenianych przez AOTMiT w ostatnim czasie (np. badanie Arends 2018 w AK Replagal str. 155 i 295) nie skutkowało zakwestionowaniem takiego podejścia przez Agencję.</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

* 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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

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.

