

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (dalej AOTMiT) o sygnaturze OT.4331.19.2019.AKP.8 (zwanego dalej *pismem AOTMiT*)

I. Nieaktualne dane.

b) *w analizach należy uwzględnić niepublikowane dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa atalurenu (w tym dane dla polskich pacjentów), pochodzące z trwających prób klinicznych; próby te sponsorowane są przez podmiot odpowiedzialny, co pozwala przypuszczać, że powyższe dane są dostępne dla wnioskodawcy.*

Odpowiedź:

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w ramach analizy **możliwe jest** wykorzystanie niepublikowanych danych, jednak nie ma bezpośredniego wskazania do ich wykorzystania. Agencja nie może wymagać dostępu do poufnych danych na temat nieukończonych badań klinicznych, które dla dobra samych badań oraz interesu podmiotu nie są rozpowszechniane wewnątrz oraz poza organizację. Mimo to podmiot odpowiedzialny udostępnił nieopublikowane jeszcze dane dot. długoterminowej skuteczności.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

1. *AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4. ust. 1 pkt 1 Zarządzenia). W opisie problemu zdrowotnego niewystarczająco przedstawiono kwestię badań genetycznych potwierdzających mutację nonsensowną genu dystrofiny. Brak informacji o dostępności do wspomnianych badań w warunkach polskich, tj. liczbie i umiejscowieniu ośrodków, w których można je wykonać, sposobie refundacji, koszcie, odsetku pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a, u których są wykonywane w polskiej praktyce klinicznej.*

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, nie ma obowiązku przedstawiania szczegółowego opisu badań diagnostycznych, w tym informacji o dostępności do badań w warunkach polskich, tj. liczbie i umiejscowieniu ośrodków, w których można je wykonać, sposobie refundacji, koszcie, odsetku pacjentów, u których są wykonywane w polskiej praktyce klinicznej. Uwaga jest zatem niezasadna. Kwestia badań genetycznych nie ma wpływu na przedmiot analizy, tj. porównanie technologii wnioskowanej i komparatora. Dostępność aktywnej terapii nie zwiększy liczby przeprowadzonych testów genetycznych. Są one obecnie standardowo wykonywane w ośrodku w Warszawie (Instytut Psychiatrii i Neurologii).

2. *AKL nie zawiera kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie metodyki badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit d Zarządzenia). W AKL brak wystarczającego uzasadnienia dla wykluczenia z przeglądu badań liczących poniżej 10 osób w grupie i opisów przypadków, co biorąc pod uwagę, że oceniane wskazanie jest chorobą rzadką, mogło spowodować pominięcie istotnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności praktycznej lub bezpieczeństwa atalurenu.*

Na podstawie wstępnego przeglądu wiadomym było, że istnieją badania wysokiej jakości oceniające ataluren w leczeniu chorych na nmDMD, na grupach chorych liczących nawet ok. 200 chorych. W przypadku choroby rzadkiej stanowi to dowód o szczególnie wysokiej jakości. Przyjęte założenie o włączaniu badań o liczebności co najmniej 10 chorych w grupie, mimo że jest umowne, było zatem w pełni uzasadnione, a w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane. Z kolei opisy przypadków są dowodami o najniższej możliwej jakości i na ich podstawie nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie.

3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Zarządzenia). W AKL zawarto informację o przeszukaniu tych źródeł i liczbie odnalezionych publikacji, natomiast nie określono, czy wśród nich były informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, a jeśli tak, to czego dotyczyły.

Uwaga niezasadna. Pełny opis publikacji zawierających informacje na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 3.15 (Dodatkowa ocena bezpieczeństwa).

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

W punkcie III. 4 *pisma AOTMiT* zwrócono uwagę na cztery aspekty analizy ekonomicznej: modelowanie opóźnienia czasu do utraty zdolności chodzenia, średni czas przeżycia pacjentów, długość horyzontu czasowego analizy ekonomicznej, koszty i użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej, które w opinii analityków AOTMiT nie odzwierciedlają praktyki klinicznej w Polsce. Po przedstawieniu argumentów wskazano, że w związku z powyższym analizy HTA nie spełniają jednocześnie art. 5 ust od 1 do 12 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań, tożsame z brakiem analizy ekonomicznej.

Ustosunkowanie się do powyższej uwagi należy rozpocząć od stwierdzenia, że Wnioskodawca uznaje zasadność postawienia wyżej wymienionych pytań do analiz przez AOTMiT w kontekście całej oceny analizy HTA jednak nie zgadza się z wnioskiem, że uwagi te świadczą o braku przedłożenia analizy ekonomicznej. Taki wniosek byłby uprawniony jedynie w przypadku braku złożenia dokumentów. Dokumenty złożone przez Wnioskodawcę zawierają wszystkie elementy analiz wskazane w art. 5 ust.1-12.

Zgodnie z art. 35 ust. 2 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* Prezes AOTMiT może wezwać wnioskodawcę, tylko w przypadku stwierdzenia niezgodności wniosku z wymaganiami określonymi *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.*

W związku z powyższym oceniając zgodność przedłożonych analiz z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań analitycy AOTMiT powinni wskazać, który przepis Rozporządzenia nie jest spełniony. Tym czasem wyjaśnienia do uwag III.4. a), b) i c) zawierają jedynie opinie czy też wątpliwości analityków związane z przyjęciem niektórych założeń w analizie Wnioskodawcy. Należy także zwrócić uwagę, że w niektórych z wyjaśnień analitycy powtórzyli ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę. Wątpliwości zgłoszone przez analityków AOTMiT nie wyczerpują okoliczności art. 35 ust 2, ponieważ jedynie stanowią dyskusję z założeniami przedłożonych przez Wnioskodawcę analiz. Pomimo że uwagi te otwierają pole do dyskusji nad przyjętymi założeniami, to stwierdzenie na ich podstawie braku przedłożenia analizy ekonomicznej nie jest uprawnione.

Ponadto, praktyka polegająca na całościowym odrzuceniu analizy ekonomicznej na podstawie szczegółowych uwag prowadzi do obniżenia wartości oceny dokonanej przez Agencję. Analitycy stwierdzając na podstawie wątpliwości wyrażonych w punktach III.4 niespełnienie art. 5 ust 1-12 AOTMiT, uznają również brak takich elementów analiz jak przegląd innych analiz ekonomicznych (art. 5 ust. 1 pkt 3) czy przegląd badań do oceny jakości życia (art. 5 ust. 8), których w żaden sposób omawiane wątpliwości nie dotyczą, nie wpływają na ich wiarygodność i przede wszystkim zostały dostarczone przez wnioskodawcę. W związku z powyższym podstawa prawna wskazana przez AOTMiT w odniesieniu do uwag jest niewłaściwa.

W odniesieniu do uwag III.4. a), b) i c) Wnioskodawca prosi o przyjęcie następujących wyjaśnień:

III.4.a)

Zdaniem analityków AOTMiT efekt zdrowotny atalurenu w stosunku do BSC jest zawyżony, przy czym podstawą powyższego wniosku jest opinia jednego eksperta klinicznego z 2016 roku, który stwierdził, że ataluren prawdopodobnie wydłuża czas do utraty zdolności chodzenia o ok. 2 lata¹ w stosunku do BSC.

Wyjaśnienia:

Uwzględniony w analizie ekonomicznej efekt zdrowotny atalurenu w stosunku do BSC został oszacowany w oparciu o dane z randomizowanych badań klinicznych z próbą kontrolną, za pomocą metodyki stosowanej w poprzednim wniosku i innych wnioskach składanych w innych krajach, m.in. Anglii i był testowany w analizie wrażliwości.

W odniesieniu do opinii eksperta klinicznego z 2016 roku należy zwrócić uwagę, że w dokumentach AOTMT nie wskazano jaką metodykę zastosował ekspert kliniczny i z czego wynikała jego wiedza na temat efektów zdrowotnych atalurenu². Wskazana przez eksperta klinicznego wartość nie powinna być

¹ W Piśmie AOTMIT napisano „*jeden z ekspertów klinicznych, których stanowiska otrzymano przy ocenie wniosku refundacyjnego z 2016 r. (OT.4351.33.2016), oszacował czas do utraty umiejętności chodzenia go na 2 lata (pozostali eksperci wskazali, że na brak możliwości jednoznacznego oszacowania).*” W analizie weryfikacyjnej do której referują analitycy AOTMiT, nie ma takiej wypowiedzi. Najprawdopodobniej cytowany fragment odnosi się do wypowiedzi konsultanta krajowego, który stwierdził, że ataluren wydłuża czas do utraty umiejętności chodzenia w stosunku do leczenia standardowego o 2 lata. Jest to oczywisty błąd pisarski, który nie ma wpływu na merytorykę omawianej uwagi AOTMiT.

traktowana w kategorii miary wyniku zdrowotnego. Porównywanie tej wypowiedzi z wynikiem analizy opartej na danych z badania klinicznego jest zatem błędem.

W zaktualizowanej w związku z uwagami AOTMiT analizie ekonomicznej uwzględniony został wariant analizy wrażliwości, w którym przedstawiono modelowanie efektu zdrowotnego w oparciu o dane z rejestru STRIDE.

III.4.b) Zdaniem analityków AOTMiT czas przeżycia całkowitego chorych w modelu jest zawyżony.

Wyjaśnienia:

Długość przeżycia pacjentów jest to aspekt analizy, który został omówiony w rozdziale 8.6 analizy ekonomicznej. Tam też przedstawiono wyjaśnienia. Wnioskodawca również uznaje fakt, że czas przeżycia całkowitego w modelu jest dłuższy niż tradycyjnie podawana długość życia dla DMD (ok. 20 lat), jednakże w związku z rozwojem technologii umożliwiających podtrzymywanie życia, np. wentylacji mechanicznej czy operacji skoliozy, długość życia pacjentów po utracie zdolności chodzenia także wzrosła. Czas przeżycia całkowitego w modelu ekonomicznym wynika z zastosowania i ekstrapolacji krzywej przeżycia dopasowanej do wykresu z publikacji *Rall 2012*, badania obserwacyjnego, w którym uczestniczyło 67 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem DMD. W badaniu tym potwierdzono, że dostępność wentylacji mechanicznej istotnie statystycznie poprawiła rokowania pacjentów z DMD. Należy jednak zwrócić uwagę, że wzrost przeżycia pacjentów po utracie zdolności chodzenia, można traktować tylko w kategorii podtrzymywania życia, podczas gdy celem leczenia jest opóźnienie utraty zdolności chodzenia. Tylko w ten sposób możliwe jest poprawienie jakości życia chorych związanej ze zdrowiem i odsunięcie w czasie kolejnych klinicznie istotnych zmian chorobowych.

III.4.c) Zdaniem analityków horyzont czasowy analizy ekonomicznej jest zbyt długi, przy czym nie wskazano jaki okres czasowy byłby właściwy.

Wyjaśnienia:

Po pierwsze, brak wskazania przez AOTMiT horyzontu czasowego uniemożliwia Wnioskodawcy wprowadzenie powyższej uwagi do analizy ekonomicznej. Po drugie, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy wystarczająco długi, aby odzwierciedlić wszystkie istotne różnice w efektach zdrowotnych i kosztach związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych a zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* przypadku technologii, których efekty zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia horyzont powinien być dożywotni. W analizie przyjęto horyzont czasowy analizy ekonomicznej zgodny *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* i Wytycznymi AOTMiT. Po trzecie, horyzont czasowy jest to okno, przez które obserwator spogląda na oś czasu na której rozgrywa się modelowany przebieg choroby. Wszystkie zdarzenia, które zachodzą w modelu są niezależne od wielkości okna. Dlatego też, przyjęcie krótszego horyzontu czasowego spowoduje, że obserwator zobaczy jedynie fragment modelu, ale nie wpłynie na strukturę modelu i zachodzące w nim zdarzenia.

Uwaga bez numeru: *Ponadto analiza podstawowa z perspektywy płatnika publicznego powinna być przeprowadzona bez spadku użyteczności opiekunów oraz bez uwzględnienia kosztów ponoszonych przez Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie.*

Odpowiedź:

Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie (dalej PCPR) jest jednostką administracji samorządowej utworzoną w ramach zadań własnych powiatu i utrzymywaną ze środków powiatu zgodnie z art. 19. ust 19 Ustawy z dnia 12 marca 2004 r. o pomocy społecznej (Dz. U. 2004 Nr 64 poz. 593). Jako że definicja formalnoprawna środków publicznych obejmuje również środki należące do jednostek administracji samorządowej zgodnie z art. 5 ust 1. Ustawy z dnia 27 sierpnia 2009 r. o finansach publicznych. Tym samym PCPR spełnia definicję płatnika publicznego (art. 5 ust. 10 pkt 1 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Należy jednak, zgodzić się ze stwierdzeniem, że koszty PCPR nie należą do standardowych kosztów uwzględnianych w analizach HTA, gdyż zazwyczaj uwzględniane są wyłącznie koszty Narodowego Funduszu Zdrowia i ew. Ministerstwa Zdrowia. Jednakże uwzględnienie kosztów PCPR w tym przypadku powinno być dopuszczalne ze względu na szczególny charakter problemu zdrowotnego. Finansowanie wózków inwalidzkich ze środków NFZ jest niewystarczające (od 600 do 3000 zł raz na 3-4 lata) aby zapewnić właściwe zaopatrzenie dla dzieci z DMD. W związku z tym rodzice dzieci z DMD będą najprawdopodobniej starali się skorzystać z każdej dostępnej formy pomocy. Należy zwrócić uwagę, że w złożonej w lutym br. Dokumentacji wariant, w którym nie brano pod uwagę kosztów PCPR przedstawiono w analizie wrażliwości. Na prośbę analityków AOTMiT w analizie podstawowej przedstawiono wyniki bez uwzględnienia kosztu PCPR, wariant z uwzględnieniem kosztu PCPR został przedstawiony w analizie wrażliwości.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej użyteczności, perspektywa płatnika publicznego jest terminem odnoszącym się do kosztów a nie do jakości życia. Gdyby podążać tokiem rozumowania AOTMiT, należałoby dojść do wniosku, że w perspektywie płatnika publicznego, w ogóle nie powinno uwzględniać się użyteczności, ponieważ to nie płatnik jest chory a świadczeniobiorca, a idąc tym tropem jeszcze dalej należałoby przyjąć, że w perspektywie wspólnej nie powinno się uwzględniać kosztów leków, które są ponoszone przez opiekunów, bo to nie oni otrzymują świadczenie, lecz ich dzieci. Rodzice lub opiekunowie dzieci chorych na DMD również doświadczają ubytku jakości życia w wyniku choroby dziecka, dlatego zasadne jest uwzględnienie w analizie spadku użyteczności opiekunów jako jednego z głównych efektów analizowanej choroby.

III. 5. *Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia). W tabeli 25. s. 70 AE w przypadku większości parametrów nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wartości, a jedynie odwołania do odpowiednich tabel, a dla jednego z parametrów – jedynie informację „dane dostępne w arkuszu kalkulacyjnym”.*

Odpowiedź: Zestawienie tabelaryczne zamieszczone w analizie zostało przedstawione w takiej formie, gdyż ilość oraz różnorodność informacji, którą powinna zawierać znacznie wpłynęłaby na jej

przejrzystość oraz uniemożliwiła dokładne jej odczytanie. Dotyczy to również wyszczególnionego przez Agencję parametru, dla którego zostało zamieszczone odwołanie do arkusza kalkulacyjnego. Parametr ten to „Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych z DMD”, który odnosi się do *Tablic trwania życia* publikowanych przez GUS i dostępnych na stronie internetowej GUS. Prawdopodobieństwo to jest różne dla każdego roku życia i podawane w przedziale od 0 do 100 lat, co wiąże się z dużą ilością danych, które przedstawione w zestawieniu tabelarycznym z innymi parametrami znacznie zaburzałyby jego czytelność.

III.6. *Koszty wózków inwalidzkich zaimplementowane w modelu wnioskodawcy są niezgodne z kosztami wymienionymi w AE (Tab. 21. S. 68 AE).*

Odpowiedź: Uwaga została uwzględniona

III.7.a) *W wielokierunkowej analizie wrażliwości należy przedstawić wariant, w którym dla parametru opóźnienie utraty chodzenia przyjęto wartość minimalną 2 lata oraz wiek minimalny pacjentów 2 lata.*

Uwaga jest niezasadna, ponieważ proponowany przez AOTMiT scenariusz jest nierealistyczny. Jak wskazano w odpowiedzi na uwagę III.4.a) wartość 2 lata nie jest wiarygodnym miernikiem efektu zdrowotnego atalurenu i nie jest zasadne nazywanie tej wartości „minimalną wartością” opóźnienia czasu do utraty zdolności chodzenia. W zaktualizowanej analizie ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia przeprowadzono w oparciu o dane z rejestru STRIDE. [REDACTED]

III.7.b) *w analizie wrażliwości należy przedstawić oszacowania z perspektywy społecznej uwzględniające*

-spadek użyteczności jednego opiekuna (w warunkach polskich główny opiekun jest zazwyczaj jeden, tj. matka pacjenta – Anikiej 2008),

Odpowiedź: Pierwsza część uwagi dotycząca użyteczności nie jest zasadna. W publikacji Anikiej 2008 poprzez głównego opiekuna rozumiany jest rodzic, który częściej uczestniczy w procesach rehabilitacji i innych działaniach leczniczych czy terapeutycznych, badaniach, wizytach kontrolnych u lekarzy specjalistów a przede wszystkim codziennie wykonują większość zadań z zakresu samoobsługi przy dziecku. W badaniu tym wykazano, że główny opiekun doświadcza ubytku jakości życia. Ze względu na konstrukcję badania nie analizowano drugiego rodzica/opiekuna dziecka. Dlatego też wniosek, że drugi rodzic nie doświadcza ubytku jakości życia jest błędem logicznym i nie jest uprawniony na podstawie tej publikacji. Drugi rodzic, który w mniejszym stopniu uczestniczy w działaniach leczniczych,

angażuje się w zapewnienie wsparcia finansowego rodzinie. Drugi rodzic musi w związku z tym pracować za dwie osoby i również doświadcza ubytku jakości życia.

W związku z uwagą w analizie ekonomicznej zmodyfikowano sposób obliczania jakości życia opiekunów: zmniejszono liczbę opiekunów do dwóch i w ramach analizy wrażliwości przedstawiono warianty uwzględniające 1 i 3 opiekunów. Uzasadnienie modyfikacji opisano w rozdziale 8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa.

w przypadku uwzględnienia spadku użyteczności opiekunów, całkowita wartość wyjściowa QALY powinna uwzględniać również wartość wyjściową użyteczności opiekuna.

Odpowiedź: Uwaga jest niezasadna. Wyjściowa wartość użyteczności opiekuna jest identyczna w obu ramionach modelu i nie ma wpływu na wyniki analizy. W obliczeniach uwzględniono tylko wpływ choroby na użyteczność opiekunów, która to determinuje efekt inkrementalny. Jest to prawidłowe rozwiązanie, które zastosowano zarówno we wniosku złożonym do NICE jak i w raporcie ocenianym przez AOTMiT w 2016 roku i nie wzbudziło ono wątpliwości ani zespołu oceniającego NICE ani ówczesnego zespołu AOTMiT. Można udowodnić matematycznie, że takie rozwiązanie jest uzasadnione:

Dowód matematyczny:

W analizie założono, że analizowana choroba wywiera wpływ na jakość życia dziecka oraz po utracie zdolności chodzenia przez dziecko zaczyna także wywierać wpływ na jakość życia opiekunów dziecka. Cały jaki choroba dziecka wywiera na jakość życia opiekunów wyrażony jest za pomocą jednego parametru (obniżki użyteczności opiekuna), która jest addytywna do jego jakości życia. Po za tym, jednym efektem, stan zdrowa dziecka i stan zdrowia opiekuna nie są ze sobą skorelowane. Tym samym w dowolnym cyklu t : użyteczność w ramieniu i można wyrazić jako sumę następujących składników:

- Użyteczności chorego związanej ze stanem zdrowia chorego dziecka ($U_{i,t}^D$)
- Użyteczność opiekuna związana ze stanem zdrowia opiekuna, tzw. użyteczność bazowa opiekuna ($U_{i,t}^O$)
- Obniżka użyteczności opiekuna związana ze stanem chorego dziecka ($\Delta U_{i,t}^O$)

Co można wyrazić równaniem:

$$U_{i,t} = U_{i,t}^D + U_{i,t}^O - \Delta U_{i,t}^O$$

Użyteczność jest to iloczyn wektora użyteczności odpowiadających stanom zdrowia oraz wektora opisującego rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia. Załóżmy, że dziecko może znaleźć się w stanach zdrowia (uwzględniających zgon) $S_t^D(i) = (s_{1,t}^D(i), \dots, s_{n,t}^D(i))'$, którym odpowiadają użyteczności $u^D = (u_1, \dots, u_n)'$. Rozkład stanów zdrowia dziecka zależy od zastosowanej technologii medycznej, którą reprezentuje litera i . A zatem użyteczność dziecka wyraża równanie:

$$U_{i,t}^D = (u^D)' S_t^D(i)$$

Analogicznie możemy opisać użyteczność opiekuna, przy czym opiekun może znaleźć się w zupełnie innych stanach zdrowia ($S_t^O(*)$) niż dziecko, którym odpowiada jego własny zestaw użyteczności (u^O) a prawdopodobieństwo znalezienia się w tych stanach jest zdeterminowane innymi czynnikami, które są niezależne od stanu zdrowia dziecka. Będzie to reprezentowane symbolem *:

$$U_{i,t}^O = (u^O)'S_t^O(*)$$

Obniżka użyteczności opiekuna zależy od stanu zdrowia dziecka co można zapisać równaniem:

$$\Delta U_{i,t}^O = (\Delta u^O)'S_t^D(i)$$

$$U_{i,t} = (u^D)'S_t^D(i) + (u^O)'S_t^O(*) - (\Delta u^O)'S_t^D(i)$$

Efekt inkrementalny w modelu zastosowanej technologii względem komparatora możemy przedstawić jako różnicę równań: $U_{ATA,t} - U_{BSC,t}$

$$\frac{\begin{aligned} & (u^D)'S_t^D(ATA) + (u^O)'S_t^O(*) - (\Delta u^O)'S_t^D(ATA) \\ & (u^D)'S_t^D(BSC) + (u^O)'S_t^O(*) - (\Delta u^O)'S_t^D(BSC) \end{aligned}}{(u^D)'S_t^D(ATA) - (u^D)'S_t^D(BSC) + (u^O)'S_t^O(*) - (u^O)'S_t^O(*) - (\Delta u^O)'S_t^D(ATA) + (\Delta u^O)'S_t^D(BSC)}$$

Z powyższego równania wynika, że użyteczność bazowa opiekuna ulega skróceniu, co dowodzi, że nieuwzględnienie użyteczności opiekunów jest **matematycznie prawidłowe** a wątpliwości analityków AOTMiT w tym zakresie są nieuzasadnione.

$$U_{ATA,t} - U_{BSC,t} = (u^D)'S_t^D(ATA) - (u^D)'S_t^D(BSC) - (\Delta u^O)'S_t^D(ATA) + (\Delta u^O)'S_t^D(BSC)$$

Powyższe równanie będzie prawidłowe niezależnie od przyjętego horyzontu czasowego, stóp dyskontowych i liczby opiekunów.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że tzw. użyteczność bazowa opiekunów (czyli ludzi użyteczność w populacji generalnej) nie jest w ogóle przedmiotem niniejszej analizy. Wprowadzanie jakichkolwiek założeń na jej temat i dyskusja na ten temat są bezprzedmiotowe i odwracają uwagę od dyskusji na tematy związane z istotą analizowanego problemu decyzyjnego jakim jest dystrofia mięśniowa Duchenne'a i jej konsekwencje.

-koszty ponoszone przez Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie

Druga część uwagi dotyczy kosztów PCPR. Wyjaśnienia dotyczące kosztów zawarto w odpowiedzi na uwagę III.4.

III.7.c) *w analizie wrażliwości należy przedstawić oszacowanie uwzględniające zapisy proponowanego programu lekowego „leczenie trwa do momentu trwałej utraty zdolności chodzenia (tj. utrzymującej się powyżej 6-ciu miesięcy)”*

Odpowiedź: Uwaga została uwzględniona.

IV. *W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):*

8. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Brak wyjaśnienia dlaczego oszacowana populacja docelowa jest mniejsza niż populacja z wniosku refundacyjnego z 2016 r. (OT.4351.33.2016), pomimo rozszerzenia programu lekowego o pacjentów w wieku 2-5 lat względem poprzedniego wniosku.

Odpowiedź:

Po pierwsze, analiza BIA jest zgodna z wymogami z art. 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia a przedstawione przez AOTMiT objaśnienie do uwagi nie dotyczy aspektu analizy, o którym mowa w ww. przepisie. AOTMiT nie wykazał braku wyszczególnienia założeń lub założenia natomiast odnosi się do wyników obliczeń w kontekście poprzedniego wniosku. W związku z tym art. 6 ust. 1 pkt 9 został zastosowany nieprawidłowo.

Po drugie, szacowanie populacji docelowej może odbywać się różnymi metodami, a ich wynik może się od siebie różnić, szczególnie, jeśli analizujemy bardzo rzadko występującą chorobę. Wszystkie przyjęte założenia i źródła danych zostały opisane w analizie BIA. W przypadku przytaczanego wniosku refundacyjnego z 2016 r. (OT.4351.33.2016), populacja różniła się od oszacowanej w aktualnym wniosku refundacyjnym, ponieważ obecnie zastosowano bardziej realistyczne założenia, jednak nie zobowiązuje to do przytaczania oraz analizowania różnic w wynikach z historycznych wniosków. W związku z pytaniem analityków AOTMiT należy wskazać, że populacja oszacowana w 2016 roku została zawyżona i nawet dane z Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych przedstawione przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej do poprzedniego wniosku wskazywały na to, że liczba pacjentów jest znacznie niższa od oszacowań wykonanych wówczas w oparciu o zagraniczne źródła literaturowe.

9. Oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia). 2-letni horyzont czasowy przyjęty w BIA nie jest przedziałem czasu wystarczającym do ustalenia równowagi na rynku, ponieważ zgodnie z założeniami Wnioskodawcy, w kolejnym roku analizy populacja pacjentów w dalszym ciągu będzie się zwiększać, co jest spowodowane włączaniem nowych pacjentów, przy małym prawdopodobieństwie wyłączenia pacjentów z udziału w programie (zgodnie z programem lekowym głównym kryterium wyłączenia jest trwała utrata zdolności chodzenia, a zgodnie z modelowaniem wnioskodawcy u pacjentów przyjmujących ataluren następuje ona ok. 7 lat później niż u pacjentów nieleczonych atalurem).

Odpowiedź:

Uwaga nie jest zasadna, ponieważ Rozporządzenie w Sprawie Minimalnych Wymagań nie definiuje pojęcia równowagi rynkowej.

AOTMiT zdefiniował równowagę w rynku jako sytuację, w której liczba pacjentów włączanych do terapii równa się liczbie pacjentów kończących terapię, dzięki czemu poziom wydatków płatnika publicznego związanych z leczeniem atalurem osiąga stabilny poziom. Takie podejście nie sprawdza się w praktyce, ponieważ koszt nowego pacjenta jest niższy niż koszt pacjenta kończącego terapię.

Ponadto wzrost populacji docelowej jest naturalnym zjawiskiem wynikającym z zapadalności i diagnostyki.

W niniejszej analizie przyjęto, że równowaga następuje w momencie osiągnięcia przez ataluren docelowego udziału w rynku. Należy zwrócić uwagę, że w analizowanym problemie decyzyjnym populacja docelowa jest liczebnie niewielka (choroba rzadka), skupiona w kilku ośrodkach oraz rodzice chorych są dobrze poinformowani w zakresie leczenia (ponieważ od tego zależy życie ich dzieci). Biorąc pod uwagę, że Translarna® jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu nmDMD i nie ma żadnej alternatywnej terapii o udowodnionej skuteczności, należy spodziewać się, że rozpatrywana populacja docelowa zostanie szybko objęta leczeniem. Równowaga rynkowa zostanie zatem osiągnięta, gdy wszyscy pacjenci zostaną objęci leczeniem. Te założenia zostały odwzorowane w analizie BIA. Udziały w rynku przyjęte zostały na podstawie opinii eksperckiej i wynoszą 80% w I roku refundacji oraz 95% w drugim roku refundacji, co stanowi dostatecznie dobre przybliżenie równowagi.

W związku z uwagą AOTMiT w dokumencie BIA wykonano prognozę wydatków płatnika publicznego w horyzoncie czasowym wynoszącym 7 lat.

IV. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):

IV.10. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia możliwości wprowadzenia w praktyce rozwiązania zaproponowanego w AR.

[Redacted content]