

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.8.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego leku Koselugo (selumety nib) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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 Komasa

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

Koseluo (selumety nib)

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2023 r. poz. 826)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- 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

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 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.), tj.:

- ~~pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~przewodzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych 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.

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl

07.06.2023 

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKl 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 DKl

07.06.2023 

|

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Uwaga ogólna dot. badania SPRINT</p> <p>Rozdział 4.1.3.2 str. 54, 55; Rozdział 4.3 str. 69; Rozdział 11 str. 103-104</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„PN związany z NF1 może wymagać leczenia przez całe życie. Nie ma jednak danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa selumetynybu (...)”</p> <p>„(...) głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących selumetynyb z obranym komparatorem umożliwiającym przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej dla analizowanej interwencji względem komparatora. Zestawienie wyników badania SPRINT z wynikami z badania naturalnej historii choroby z dopasowaniem wiekowym pacjentów przeprowadzono jedynie dla punktów końcowych PFS, ORR i wskaźnika wzrostu PN.”</p> <p>„(...) wnioskodawca nie uwzględnił dostępnych danych z badania SPRINT z najdłuższego okresu obserwacji tj. 5 lat (...)”</p> <p>Odpowiedź do komentarza:</p> <p>Produkt leczniczy Koselugo® (selumetynyb) w oparciu o wyniki z badania SPRINT faza II (podgrupa 1) dla 3-letniego okresu obserwacji (data odcięcia: 29.03.2019 r. publikacja pełnotekstowa Gross 2020) otrzymał pozytywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i został umieszczony na ministerialnym wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wnioskowanej populacji pacjentów tj. w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. <i>plexiform neurofibromas</i>, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).</p> <p>Należy zauważyć, że analiza kliniczna Wnioskodawcy będąca przedmiotem niniejszej oceny Agencji zawiera dodatkowe dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa selumetynybu dla dłuższego horyzontu czasowego tj. dla 5-letniego okresu obserwacji (data odcięcia: 27.02.2021 r.) pochodzące z abstraktów konferencyjnych Gross 2021 oraz Wolters 2022. Obecnie wyniki dla 5-letniego okresu obserwacji są również dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej Gross 2023 (opublikowane po dacie aktualizacji systematycznego wyszukiwania na etapie minimalnych wymagań).</p> <p>Wyniki uwzględnione w AKL Wnioskodawcy dla 5-letniego okresu obserwacji pochodzące z abstraktów konferencyjnych są spójne z danymi zaprezentowanymi w publikacji pełnotekstowej Gross 2023. W obu źródłach wskazuje się, że dla 5-letniego okresu obserwacji, mediana zmiany objętości PN względem wartości wyjściowych wyniosła ponad -27% (95% CI: -60,3; 2,2%).</p> <p>Warto podkreślić, iż wyniki dla dłuższego (5-letniego okresu obserwacji) są zgodne z wynikami dla wcześniejszego okresu obserwacji (DCO: 29.03.2019 r.), potwierdzając wysoką długoterminową skuteczność ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania terapii SEL (spójny profil bezpieczeństwa).</p> <p>Przy ocenie włączonych do AKL danych klinicznych należy pamiętać, że analizowana jednostka chorobowa jaką jest neurofibromatoza typu 1 to choroba rzadka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Produkt leczniczy Koselugo® dn. 31.07.2018 r. został uznany za lek sierocy we wnioskowanym wskazaniu, a włączone badanie SPRINT (faza II podgrupa 1) stanowiło podstawę dopuszczenia do obrotu w Stanach Zjednoczonych oraz na terenie Unii Europejskiej. <p>Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wyraźnie wskazują, że:</p> <p>„W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności</p>

	<p>eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne”.</p> <p>A zatem, ocena efektywności selumetynybu w oparciu o włączone do analizy klinicznej jednoramienne, wielośrodkowe badanie SPRINT (faza II, podgrupa 1) jest w pełni uzasadniona (wiarygodne źródło wnioskowania) oraz zgodna z wytycznymi HTA ze względu na rzadki charakter choroby (NF1) i uwarunkowania etyczne dot. braku skutecznych metod leczenia, a także mająca rekomendacje organów rejestracyjnych (lek dopuszczony do obrotu w oparciu o wyniki włączonego badania SPRINT).</p> <p>Ponadto, ze względu na wskazany powyżej brak grupy kontrolnej (komparatora) w AKL przeprowadzono, zarówno porównanie z kontrolą zewnętrzną, w której uwzględniono dane z badania dotyczącego naturalnej historii choroby (08-C-0079; NCT00924196), jak również dodatkowe porównanie z placebo.</p> <p>Celem zminimalizowania heterogeniczności populacji z badania SPRINT faza II podgrupa 1 oraz kohorty pacjentów z NH przedstawiono dodatkową analizę porównawczą z dopasowaniem grup pacjentów PSA. Dopasowanie przeprowadzone dzięki <i>propensity score matching analysis</i> zrównoważyło wyjściowe charakterystyki pacjentów (m.in. zmienne towarzyszące mające znaczenie prognostyczne) pomiędzy grupami. Technika ta jest akceptowana zarówno przez Agencje rejestrujące produkty lecznicze (EMA, FDA), jak również wymieniana przez wytyczne AOTMiT, jako jedna z możliwych do zastosowania, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących dwie interwencje.</p> <p>Przedstawione w AKL oraz AWA wyniki jednoznacznie wskazują na skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa selumetynybu we wnioskowanej populacji docelowej, na co zwracają uwagę zarówno eksperci w zidentyfikowanych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z NF1, czy rekomendacjach refundacyjnych innych Agencji (bazując często na wynikach z krótszym okresem obserwacji, niż zaprezentowanym w niniejszej AWA):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wytyczne kliniczne jako zalecaną interwencję (inną niż obserwację, interwencję chirurgiczną, czy debulking) w leczeniu PN u dzieci wymieniają selumetynyb (PTHOD 2019), jako opcję leczenia objawowych PN (ERN GENTURIS 2023) oraz objawowych i nieoperacyjnych PN (ERN GENTURIS 2023, EURACAN 2023, De Blank 2022, Fisher 2022) i/lub progresywnych PN (EURACAN 2023). 2) Rekomendacje refundacyjne (NICE 2022, HAS 2022, G-BA 2022, CADTH 2023, PBAC 2022) dla selumetynybu (w większości wykorzystujące dane dla 3-letniego okresu obserwacji) wskazują na wysokie (istotne) korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia selumetynybem w docelowej populacji pacjentów (w tym również rekomendacja PBAC). <p>Podsumowując, selumetynyb jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną o dobrym profilu bezpieczeństwa w docelowej populacji pacjentów. Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Koselugo® pozwoli na udostępnienie pierwszej i jedynej skutecznej terapii w leczeniu NF1 PN.</p>
<p>Rozdział 5.3. str. 78 Rozdział 5.3.2. str. 80-81 Horyzont czasowy</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Wnioskodawca przyjął dożywotni (100-letni) horyzont czasowy. [...] Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż konieczna była ekstrapolacja danych PFS z badania na znacznie dłuższy okres, co związane jest z dużą niepewnością. Co więcej, mediana wieku pacjentów w modelu wynosi ok. 11 lat. Tym samym, biorąc pod uwagę oczekiwaną długość przeżycia pacjentów w podanym wieku, bardziej zasadne wydaje się przyjęcie krótszego horyzontu”</i></p> <p>Odpowiedź do komentarza:</p> <p>W rekomendacjach refundacyjnych dla leku Koselugo® (w tym również w udostępnionych dokumentach związanych z procesem refundacyjnym) Agencje NICE oraz CADTH nie podważają przyjętego horyzontu czasowego w analizie</p>

testowano także scenariusz z bezwzględnym (zamiast proporcjonalnego) spadkiem użyteczności opiekunów. Z kolei brak uwzględnienia spadku jakości życia w przypadku opiekunów w modelu ocenianym przez PBAC nie wynika z zastrzeżeń merytorycznych odnośnie do takiego postępowania, lecz jest spowodowane wymogami formalnymi. (<https://pbac.pbs.gov.au/section-3a/3a-5-health-outcomes.html>, data dostępu 05.06.2023).

Ze względu na istotny wpływ choroby dzieci na jakość życia opiekunów, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w analizie ekonomicznej, zdecydowano o uwzględnieniu spadku użyteczności opiekunów w analizie podstawowej, co jest zgodne podejściem NICE.

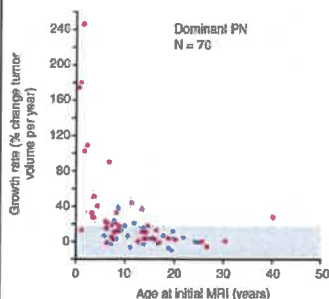
Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:

„Model parametryczny (rozkład wykładniczy) dla krzywej PFS został wybrany wyłącznie wizualnie, nie uwzględniono wyników AIC i BIC. Według PBAC 2022 zastosowanie rozkładu wykładniczego dla krzywej PFS Kaplana Meiera z badania SPRINT faworyzuje selumetynib w porównaniu do krzywej logarytmiczno-normalnej, która miała najniższe wyniki AIC i BIC.”

Odpowiedź do komentarza:

Model parametryczny dla krzywej PFS został wybrany, tak aby zachować możliwie największą spójność z dostępnymi dowodami naukowymi, zgodnie z którymi u pacjentów dorosłych tempo wzrostu PN ulega spowolnieniu, a objętość guza osiąga plateau:

1. W badaniu Akshintala 2020 [Akshintala S. et al. *Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: Growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions*. Neuro Oncol. 2020] zaobserwowano umiarkowaną ujemną korelację między szacowanym tempem wzrostu dla PN, a wiekiem pacjentów w momencie początkowego badania MRI. Najszybciej rosnące guzy obserwowano u pacjentów <5 roku życia, a progresja definiowana jako tempo wzrostu guza o $\geq 20\%$ rocznie była zjawiskiem nietypowym po okresie dojrzewania



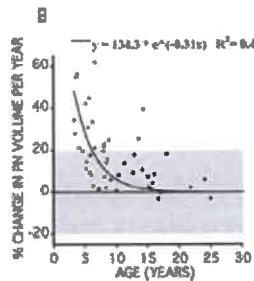
Związek tempa wzrostu PN z wiekiem pacjenta zaobserwowano również, gdy porównano wzrost guza u pacjentów młodszych i starszych niż 8,3, 15 oraz 18 lat: u młodszych pacjentów mediana tempa wzrostu zawsze była wyższa.

Wiek pacjentów	Mediana tempa wzrostu guza (roczna procentowa zmiana)
<8,3	22,4%
$\geq 8,3$	6,2%
<15	17,4%
≥ 15	2,5%
<18	14,6%
≥ 18	0,7%

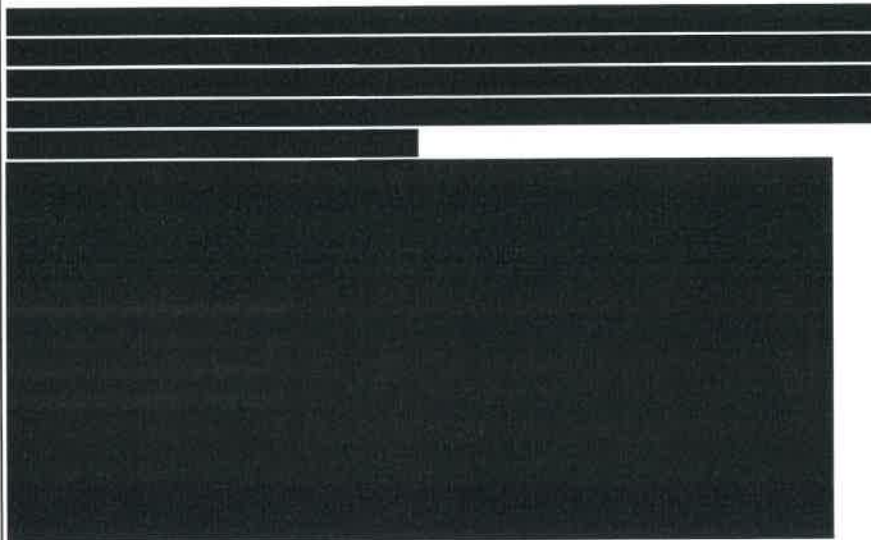
Rozdział 5.3.2.
str. 81

Krzywa PFS

2. Zgodnie z wynikami badania Dombi 2007 [Dombi E. et al. *NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight*. Neurology. 2007;68(9):643-7] **młodsze dzieci charakteryzowały się szybszym tempem wzrostu PN** (procentowa zmiana objętości PN na rok), a w podgrupie tych pacjentów roczny wzrost objętości PN przekraczał 20%. Mediana procentowej zmiany objętości PN u pacjentów młodszych niż 8,3 lat (mediana wieku w badaniu) wyniosła 21,1%, natomiast u dzieci starszych 8,4%.



Krzywe z lepszym dopasowaniem statystycznym niż przyjęty w analizie podstawowej rozkład wykładniczy (log-normalna, log-logistyczna, Weibulla oraz Gompertza) zakładają przyspieszenie progresji wraz z upływem czasu (rosnące prawdopodobieństwo progresji w kolejnych cyklach modelu), co nie jest wiarygodne z klinicznego punktu widzenia, mając na uwadze zmniejszone tempo wzrostu nerwiakowłókniaków spłotowatych w miarę starzenia się pacjenta.



Rozdział 5.3.2.
str. 81
Rozdział 5.4.
str. 84
Rozdział 11.
str. 105
Niedojrzałe dane PFS

Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:

„Należy także zwrócić uwagę na niepewność związaną z PFS w perspektywie długoterminowej ze względu na niedojrzałość danych PFS w badaniu SPRINT”

Odpowiedź do komentarza:

Wnioskodawca pragnie podkreślić, że stosowanie przez Agencję określenia „niedojrzałe dane PFS” jest nieuzasadnione w kontekście badania klinicznego SPRINT faza II podgrupa 1 z **5-letnim okresem obserwacji**. Jest to okres relatywnie długi w porównaniu do większości rejestracyjnych badań klinicznych i jest on wystarczający, aby poprawnie wnioskować o utrzymywaniu się efektu leczenia. Zgodnie z wynikami badania Gross 2020 (na które w analizie weryfikacyjnej zwrócił

	<p>uwagę prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna) mediana czasu do potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (tj. do uzyskania przynajmniej częściowej remisji guza) wynosi 7,4 miesiący (8 cykli terapii), zatem utrzymywanie się uzyskanego efektu klinicznego może być obserwowane przez okres ponad 4 kolejnych lat. Brak osiągnięcia mediany PFS w 5-letnim okresie obserwacji wskazuje na trwałą i utrzymującą się w czasie efekt zdrowotny.</p> <p>Raport EMA EPAR dla Kosalugo® w kontekście warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nałożył na wnioskodawcę obowiązek uzupełnienia brakujących danych dotyczących skuteczności (a także bezpieczeństwa) w postaci zaktualizowanej analizy badania SPRINT faza II podgrupa 1 z datą odcięcia danych 31 marca 2021 r. Dane te zostały zaimplementowane w modelu ekonomicznym (por. rozdz. 1.2.1. analizy ekonomicznej: „PFS jest [...] modelowane przy użyciu ekstrapolacji parametrycznej danych o progresji z poziomu pacjenta z badania SPRINT (data zamknięcia bazy danych: 31 marzec 2021)”. Przedłożona analiza ekonomiczna wykorzystuje zatem długookresowe, dojrzałe dane o skuteczności leczenia selumetynibem pozyskane dla daty odcięcia zgodnej z wymogami EMA.</p>
<p>Rozdział 5.3.2. str. 81 Krzywa TTD</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„Należy także zaznaczyć, że w AE wnioskodawcy uwzględniono krzywą TTD dla 52 miesięcy obserwacji, podano też informację, iż dane dotyczące czasu trwania ekspozycji z badania SPRINT wskazują, że liczba rzeczywistych dni leczenia wyniosła 825,3 dni w porównaniu z całkowitym czasem trwania leczenia wynoszącym 892,7 dni. [redacted]”</p> <p>Odpowiedź do komentarza:</p> <p>[redacted] Okresy obserwacji dla TTD i PFS wykorzystane w modelu pozostają spójne.</p>
<p>Rozdział 6.3 str. 88, Tabela 42; Rozdział 6.3.1 str. 89-90; Rozdział 6.3.3 str. 91; Rozdział 6.4 str. 92; Rozdział 11 str. 106 Niepewność oszacowań populacji docelowej</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej</p> <p>„W opinii analityków Agencji ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii”.</p> <p>Odpowiedź do komentarza</p> <p>Wielkość populacji pacjentów z NF1 PN objętych leczeniem w ramach programu lekowego została określona w oparciu o dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0 oraz zidentyfikowane, najbardziej wiarygodne dane epidemiologiczne.</p> <p>W AWA Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna zaznacza, że oszacowanie populacji docelowej jest utrudnione i obciążone niepewnością:</p> <p>„(...) Bez badań epidemiologicznych ocena liczby chorych w przebiegu nieoperacyjnych PN NF1 kwalifikujących się do leczenia selumetynibem, w tym w określonym przedziale wieku jest bardzo trudna do określenia nawet szacunkowo. (...)” oraz</p> <p>„Brak krajowego rejestru neurofibromatoz powoduje konieczność opierania się wyłącznie na doniesieniach literaturowych oraz szacunkach własnych, które są zniekształcone liczbą nierozpoznawalnych chorych (pomimo typowego fenotypu) przez lekarzy POZ AOS oraz pacjentów z rozpoznaną NF1 rezygnujących z opieki medycznej lub niezgłaszających się do lekarzy specjalistów (...)”.</p>

	<p>Należy jednak podkreślić, iż w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane pochodzące od płatnika NFZ, które przedstawiają rzeczywistą liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q85.0, które musi być postawione, aby chory zakwalifikował się do leczenia. Ponadto wykorzystane wskaźniki epidemiologiczne opierają się na przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych. Nie są to więc szacunki własne, które są zniekształcone. Kalkulacja populacji jedynie w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne wskazuje na mniejszą liczbę pacjentów, a więc można założyć, że kalkulacje na podstawie danych sprawozdawczych pozwalają na oszacowanie najbardziej wiarygodnej liczebności populacji. Jednocześnie należy podkreślić, iż oszacowanie populacji docelowej jest zgodne z oszacowaniem wykonanym przez AOTMiT na potrzeby oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Koselugo®.</p> <p>Ponadto oszacowana liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego na podstawie opinii ekspertów przedstawiona w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) jest porównywalna do oszacowań przedstawionych przez Wnioskodawcę i zawiera się w zakresie od 50 do 250 pacjentów, co stanowi potwierdzenie poprawności przeprowadzonych kalkulacji.</p> <p>Tym samym stwierdzenie przedstawione w AWA, że brak jest „wiarygodnych i jednoznacznych danych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej” czy też wskazywanie na „niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji” może prowadzić do błędnego wnioskowania.</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.

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 2022 r., poz. 463 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.

