

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.423.1.22.2023
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Respreeza (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy) we wskazaniu: „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”

*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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).***

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

**1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

.....

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Respreeza (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)” .....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
-dotyczącego: .....

<sup>1</sup> 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. 2023 poz. 826)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.)

<sup>3</sup> 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. 2022 poz. 2561 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- 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 pożyciu<sup>5</sup>:

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

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 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 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.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

**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**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdział 5.3. str. 76	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> <i>W ramach analizy populacja wskazywana jest niespójnie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc;</li> <li>• chorzy z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny.</li> </ul> <p><i>Ciężki niedobór AAT nie warunkuje stwierdzenia rozedmy płuc (rozpoznanie wtórne); stan niedoboru może być niezdiagnozowany przez wiele lat.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>Szczegółową definicję populacji docelowej przedstawiono w Rozdziale 3.1. <i>Populacja</i> analizy ekonomicznej. W rozdziale tym wskazano, że populacja analizy jest oparta na kryteriach włączenia do badania rejestracyjnego RAPID, które były spójne z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, oraz zestawiono najważniejsze kryteria włączenia do badania i programu. Jednym z uwzględnionych kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego jest potwierdzenie obecności rozedmy płuc badaniem tomografii komputerowej.</p> <p>Sformułowania populacji w pozostałych częściach raportu były często skrótowe, jednak w domyśle zawsze odnosiły się do definicji populacji scharakteryzowanej szczegółowo w Rozdziale 3.1 AE.</p>
Rozdział 5.3. str. 76	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> <i>Interwencję stanowi Respreeza + BSC (Zgodnie z APD i AE jako interwencję ocenianą wskazano uzupełnienie niedoboru inhibitora alfa1-antytrypsyny produktem leczniczym Respreeza).</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>Interwencją ocenianą w analizie ekonomicznej stanowiło dodanie produktu Respreeza do aktualnego standardu leczenia choroby płuc (BSC), a zatem strategia Respreeza + BSC. W treści analizy, ramię ocenianej interwencji określano skrótowo jako 'Respreeza', niemniej jednak z metodyki i wyników analizy jasno wynika, że koszty BSC (koszty leczenia rozedmy) uwzględniono w modelu zarówno w grupie ocenianej interwencji jak i komparatora (patrz: Rozdział 9.1.1 Analizy ekonomicznej Wnioskodawcy).</p>
Rozdział 6.3.1. str. 89	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> <i>Wśród ograniczeń wpływających na oszacowane wartości wpływu na budżet płatnika wymienić można również oszacowanie kosztu przeszczepienia płuc w roku pierwszym – należy wskazać, iż jest to koszt niepodzielny, tj. wystąpienie zdarzenia u jednego pacjenta generuje koszt ok. 220 tys. zł. w danym roku, w modelu BIA jest to natomiast oszacowanie wazone o prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia (procentowy udział kohorty chorych znajdujących się w cyklu Lung transplant (Year 1) [patrz - model do AE wnioskodawcy]). Należy mieć na uwadze, że zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie leku, który, zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, spowalnia proces choroby i pozwala na wydłużenie czasu oczekiwania na przeszczep, co może mieć wpływ na liczbę wykonanych transplantacji (potwierdzają to wyniki oszacowań wskazujące na inkrementalny koszt transplantacji w trzecim w kolejnych latach względem ramienia BSC oraz analiza przepływu pacjentów w modelu ekonomicznym do AE [Markov trace], gdzie kohorta pacjentów znajdujących się w stanie po transplantacji jest istotnie większa względem BSC)</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>Zgodnie z przepływem pacjentów w modelu ekonomicznym, oceniana interwencja spowalnia progresję choroby płuc (przy czym efekt ten jest bardziej zauważalny w zakresie utraty gęstości tkanki płucnej oraz w stanach z wyższym FEV1), jednak ze względu na jednocześnie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego w ramieniu Respreeza+BSC, odsetek pacjentów w stanach FEV&lt;30% (tj. stanów, w których</p>

	<p>rozważane jest wykonanie przeszczepienia płuc) jest od pewnego momentu wyższy w ramieniu ocenianej interwencji (gdyż znacząco wyższy odsetek w ramieniu komparatora znajduje się w stanie zgonu). W związku z tym uzyskany w analizach wyższy koszt przeszczepienia płuc w ramieniu Respreeza nie jest sprzeczny z deklarowanym wpływem interwencji na spowolnienie procesu choroby.</p> <p>Należy ponadto zaznaczyć, że koszty przeszczepienia płuc w porównywanych scenariuszach są względnie niskie (odpowiadają za &lt;1% wydatków inkrementalnych), co wynika ze znikomej liczby przeszczepień płuc z powodu AATD wykonywanych w Polsce (szacunkowo 2-3 rocznie) oraz faktu, że do programu włączani będą chorzy nie kwalifikujący się jeszcze do przeszczepienia płuc (FEV1&gt;30%), a ryzyko progresji do stadium kwalifikującego się do LT - przy względnie powolnej progresji choroby płuc - nie jest znaczące w krótkim horyzoncie BIA (3 lata). W związku z powyższym, ewentualne ograniczenia związane z naliczaniem kosztów przeszczepienia nie wpływają istotnie na oszacowania wartości wpływu na budżet.</p>
<p>Rozdział 5.3.1 str. 77</p>	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p><i>Struktura modelu, która uwzględnia przeszczep płuc, równocześnie pomijając wpływ wentylacji inwazyjnej lub ciągłej terapii nieinwazyjnej na jakość życia pacjentów (użyteczności stanów zdrowia), w ocenie analityków Agencji ma charakter upraszczający.</i></p> <p><i>W ramach analizy celem określenia czasu przejścia między stanami FEV1 uwzględniono charakterystykę chorych w podgrupach FEV1 &gt;50% oraz FEV1 30-50%, nie uwzględniając wpływu wyjściowej wartości FEV1 na czas do progresji choroby wymagającej przeszczepu (...)</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>Przedstawione uwagi dotyczą struktury modelu ekonomicznego, w szczególności powiązań logicznych między stanami zdrowotnymi oraz ich związku z wynikami klinicznymi.</p> <p>Ocenę ekonomiczną produktu Respreeza przeprowadzono w oparciu o skonstruowany <i>de novo</i> model farmakoekonomiczny. Na podstawie oceny naturalnej historii choroby oraz wyników skuteczności klinicznej leku Respreeza uznano, że struktura kohortowego modelu Markowa będzie najbardziej odpowiednia do modelowania progresji AATD. Przejścia między stanami zdrowotnymi zależnymi od tempa utraty gęstości tkanki płucnej określono w oparciu o wyniki badania <i>RAPID</i> (fazy randomizowanej oraz przedłużonej). Przejścia pomiędzy stanami FEV1% modelowano na podstawie danych z dużego rejestru brytyjskiego, gdyż ze względu na powolne tempo naturalnej progresji FEV1, wykorzystanie w tym celu badania <i>RAPID</i> nie było zasadne. Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z badania <i>RAPID</i> (pierwsze 4 lata leczenia produktem Respreeza; pierwsze 2 lata w ramieniu placebo) oraz z rejestru brytyjskiego, zależnie od wartości FEV1 i utraty gęstości tkanki płucnej (śmiertelność długookresowa). Efekt kliniczny leku Respreeza w modelu polegał na spowolnieniu tempa progresji ubytku tkanki płucnej oraz tempa progresji FEV1 poprzez odpowiednią zmianę prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi zależnymi od ww. czynników. Efekt ten prowadził pośrednio do zysku w przeżyciu całkowitym, gdyż zgodnie z wynikami badań klinicznych, ryzyko zgonu pacjentów wzrastało wraz z tempem ubytku tkanki płucnej oraz stopniem zaawansowania obturacji.</p> <p>Ograniczenia wykorzystanego modelu Markowa ze stanami zależnymi od poziomu FEV1 i tempa utraty gęstości tkanki płucnej zostały szeroko omówione m.in. w ocenie NICE z 2018 roku, wykonanej dla brytyjskiej adaptacji tego samego modelu globalnego. Zarówno uwagi AOTMiT jak i NICE należy uznać w większości za zasadne, jednak należy mieć na uwadze, że zastosowane w modelu uproszczenia polegające na pominięciu korelacji między częścią stanów i wyników klinicznych</p>

	<p>wynikały z braku innych danych, na co zwróciła uwagę także Agencja odstępując od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia modelu i jego krytyczną ocenę przez NICE, podczas prac nad analizą rozważano zastosowanie alternatywnego modelu przygotowanego dla NICE i udostępnionego przez wnioskodawcę, w którym stany zdrowotne uzależniono wyłącznie od statusu wykonania przeszczepienia płuc (tj. zrezygnowano ze stanów zdrowotnych zależnych od FEV1 i utraty gęstości tkanki płucnej), przyjmując odsetki przeszczepień płuc u osób stosujących i nie stosujących leczenia uzupełniającego AAT obserwowane w rzeczywistej praktyce (odpowiednio 5,9% i 5,8%; dane z fundacji AlphaNet i programu ADAPT) . Po adaptacji modelu do warunków polskich, dodatkowy efekt zdrowotny wyniósł ■■■ QALY i był zbliżony do uzyskanego w wariantcie podstawowym analizy załączonej do wniosku (■■■ QALY). Ze względu na znaczącą niepewność dodatkowego modelu, związaną przede wszystkim z oszacowaniem odsetka przeszczepień u pacjentów stosujących Respreeza w warunkach polskich, uznano jednak, że model ze stanami FEV1 i gęstości płuc – pomimo jego licznych ograniczeń – dostarcza bardziej wiarygodnych oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych we wnioskowanej populacji.</p> <p>Warto podkreślić, że z uwagi na niską częstość występowania ciężkiego niedoboru alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny (choroba rzadka), heterogeniczność przebiegu choroby wynikającą ze zróżnicowanego podłoża genetycznego oraz warunkowania wieloczynnikowego, o znaczącym wpływie czynników środowiskowych (np. różne przewlekłe narażenie na pyły, gazy czy palenie tytoniu), a przede wszystkim rozwój choroby obejmujący dziesiątki lat, należy mieć na uwadze, że precyzyjna ocena wszystkich istotnych aspektów klinicznych leku Respreeza może nie być możliwa do przeprowadzenia w ramach badań klinicznych z randomizacją. Co nie zmienia faktu, że dostępne dane pokazują wysoką wartość kliniczną tego leku, choć wykonanie oceny ekonomicznej może wiązać się z pewnymi ograniczeniami.</p>
<p>Rozdział 5.3.1. str. 77</p>	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p><i>Struktura modelu została opracowana na podstawie badania RAPID, w którym modelowane jest kolejne 50 okresów dla interwencji i komparatora – ograniczenie to wpływa na możliwość zmiany charakterystyki populacji wejściowej – np. dla chorych w średnim wieku 45 lat przeprowadzenie oszacowań w horyzoncie dożywotnim (przyjętym w analizie jako osiągnięcie 100 roku życia (51+49) nie jest możliwe</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>Ze względu na znikomy odsetek pacjentów dożywających 50 lat od rozpoczęcia leczenia (0,4% w ramieniu Respreeza+BSC i 0,2% w ramieniu BSC w analizie podstawowej), brak modelowania dalszych cykli leczenia nie ma praktycznie wpływu na wyniki analizy dla chorych w średnim wieku niższym od przyjętego w analizie podstawowej.</p>
<p>Rozdział 4.1.1 str. 20 Rozdział 12 str. 105</p>	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p><i>Zgodnie z zapisami zaakceptowanego programu lekowego, potwierdzenie ciężkiego niedoboru alfa1-antytrypsyny można przeprowadzić również metodą fenotypowania. Potwierdzenie badaniem genetycznym występowały wyłącznie w pierwotnej wersji programu lekowego.</i></p> <p><i>Odpowiedź wnioskodawcy nie odnosi się do niezgodności wskazanej przez Agencję w piśmie. Kryterium włączenia opisane w PICO na stronie 28 w AK wymienia wyłącznie badanie genetyczne jako badanie potwierdzające wystąpienie ciężkiego niedoboru alfa1-antytrypsyny, podczas gdy zapisy programu lekowego wymieniają obok badania genetycznego również fenotypowanie. To drugie badanie nie jest uwzględnione w charakterystyce populacji w PICO.</i></p> <p>Pewne rozpoznanie niedoboru AAT wymaga obok badania ilościowego, czyli potwierdzenia obniżonego stężenia AAT, także potwierdzenia podłoża</p>

	<p>genetycznego tego stanu – za pomocą genotypowania (zmienione sekwencja nukleotydów genu <i>SERPINA1</i>, kodującego AAT) i/lub fenotypowania (zmieniona sekwencja aminokwasów białka AAT, wynikająca ze zmienionej sekwencji nukleotydów).</p> <p>Obie te techniki molekularne służą potwierdzeniu podłoża genetycznego obniżonego stężenia AAT, co w pierwotnej wersji programu i PICOS było ogólnie zawarte w stwierdzeniu „badanie genetyczne” (przez co nie należy rozumieć tylko genotypowania, a także fenotypowanie), a w uzgodnionej wersji programu uszczegółowiono też możliwość potwierdzenia podłoża genetycznego za pomocą fenotypowania. Należy jednak podkreślić, że w żadnym stopniu nie wpływa to na wyniki przeglądu systematycznego, włączone badania kliniczne, wielkość i zakres populacji docelowej czy prezentowane wyniki.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<sup>6</sup> 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. 2023 poz. 826)


\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.