

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	AOTM-OT-4350-10/2012
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trobalt (<i>retygabina</i>) we wskazaniu: padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu 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 Kępiński

Dotyczy wniosków będących przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: O objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trobalt (*retygabina*)

Co dotyczy DKI:

- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,

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. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy x

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8.Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

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.

Ja, Krzysztof Kępiński niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy GlaxoSmithKline Services sp. z o.o., będącej wnioskodawcą, na podstawie umowy o pracę.

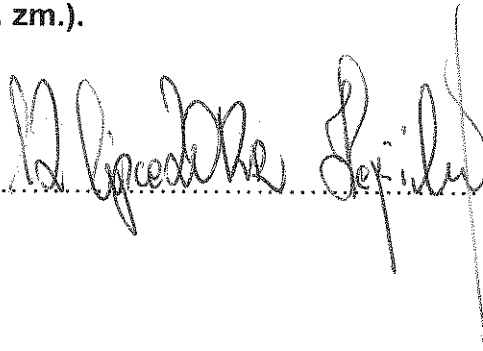
Jednocześnie oświadczam, że ani ja ani żaden z członków mojej rodziny nie posiada żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani osobami, którym zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, zstępnymi i wstępnymi w linii prostej, ani z osobami z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w

⁴ niepotrzebne skreślić

celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKI



Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Str. 40 Rozdział 3: Ocena analizy klinicznej</p>	<p>„Jak wynika z AW wnioskodawca zdecydował się na zawężenie populacji docelowej ze względów ekonomicznych (retygabina miałaby być finansowana ze środków publicznych na późniejszym etapie leczenia ze względu na jej niższą użyteczność kosztową w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w padaczce lekoopornej, a nie ze względu na to, że wykazuje lepszą skuteczność w cięższych przypadkach lekooporności.”</p> <p>W ocenie dla retygabiny badano użyteczność kosztową w porównaniu z dotychczasową terapią stosowaną przez pacjenta (aktywne placebo). Wyniki analizy świadczą, iż stosowanie produktu leczniczego retygabina w analizowanym wskazaniu zamiast dotychczasowej terapii, wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi: przedłużeniem życia z częściową kontrolą padaczki, przedłużeniem życia bez napadów padaczkowych oraz przedłużeniem życia skorygowanego jakością o 0,1 QALY. Ponadto wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego świadczą, iż stosowanie retygabiny jest wysoce kosztowo-użyteczne w porównaniu z kontynuacją dotychczasowej terapii w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Przeprowadzone badania dowiodły, iż RTG wykazuje lepszą skuteczność w cięższych przypadkach choroby – grupa randomizowanych pacjentów była z „ciężką” oporną padaczką, przy uwzględnieniu zarówno liczby napadów padaczkowych doznawanych (mediana 8 – 12/miesiąc), czasu od diagnozy przedstawionego w AWA jak i przy uwzględnieniu liczby leków przyjmowanych przez tych pacjentów w trakcie randomizacji (≥2 leki u 70% pacjentów włączonych do wszystkich RCT). Wśród pacjentów włączonych do badań klinicznych nie odnotowano osób, w przypadku których retygabina była pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym nowszej generacji; przeciwnie większość pacjentów stosowała leki aktualnie refundowane w Polsce oraz nowsze leki w Polsce nierefundowane. Zgodnie z prawdą RCTs nie zostały zaprojektowane z oceną liczby leków jakie w przeszłości przyjmował pacjent; niemniej kryteria włączenia sugerują brak pełnej odpowiedzi na poprzednio stosowane schematy leczenia, czyli w zadowalającym stopniu pokrywają się z wnioskowaną populacją.</p>
<p>Str. 104, 113 Rozdział 4: Ocena analizy ekonomicznej</p> <p>Str. 147 Rozdział 5: Ocena analizy wpływu na budżet</p>	<p>„Aby definitywnie wykluczyć leki z grupy Epi-Io jako komparatory konieczne byłoby ograniczenie współfinansowania retygabiny do terapii "ostatniego rzutu" - kiedy wcześniejsze stosowanie wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny oraz lewetiracetamu okazało się nieskuteczne lub nie było tolerowane przez pacjenta.”</p> <p>„jako komparator dobrano technologie nieodzwoiercedlajace aktualnej praktyki klinicznej oraz jak dotąd niefinansowane ze środków publicznych”</p> <p>„dobór aktywnego placebo jako komparatora oznacza przeprowadzenie porównania z postępowaniem, które nie pokrywa się z najczęstszą praktyką kliniczną - najczęściej pacjenci nieodpowiadający lub nietolerujący dotychczasowego leczenia otrzymują kolejną substancję czynną stosowaną w leczeniu padaczki (zazwyczaj z grupy Epi-lo, ale mogą również otrzymać substancję z grupy 'Padaczka');”</p> <p>Populację docelową stanowią pacjenci zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz wskazaniem refundacyjnym zawężonym do pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej jedną próbę lekiem refundowanym we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”. Wypowiedzi czterech ekspertów w AWA świadczą o tym, że retygabina jest lekiem o unikalnym mechanizmie działania i nie można jej porównywać z innymi lekami. Co więcej we wnioskowanym wskazaniu eksperci wskazują na brak jednego, wybranego najskuteczniejszego leczenia wśród dostępnych obecnie preparatów w leczeniu padaczki lekoopornej.</p> <p>Ze względu na mnogość możliwych do stosowania sekwencji leczenia ustalanie jako komparatorów poszczególnych leków z II rzutu w różnych schematach byłoby trudne do ustalenia. Ponadto należałoby uwzględnić rzeczywisty, poparty praktyką kliniczną czas trwania terapii dla konkretnych preparatów. Dodatkowo konieczna byłaby znajomość tzw. bazowych terapii do których dodawana jest RTG lub wybrany komparator aby nie dochodziło do sekwencji powtórzeń w leczeniu. „Należy podkreślić, iż populacja pacjentów z padaczką lekooporną zawsze jest heterogenna pod względem zarówno ilości wcześniej stosowanych terapii, jak również rodzaju przyjmowanej terapii standardowej” (źródło: AWA, str.39).</p>
<p>Str. 147 Rozdział 5: Ocena analizy wpływu na budżet</p>	<p>„populację docelową, zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli pacjenci z napadami (...), przy czym precyzyjnie wskazano III linię leczenia. Jednak na cele analizy przyjęto, że lek będzie stosowany u pacjentów po dwóch próbach leczenia lekami refundowanymi z grupy 'Padaczka' oraz po co najmniej jednej próbie leczenia lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie/z grupy 'Epi-Io'). Sugeruje to zatem stosowanie retygabiny dopiero w IV linii leczenia, w przypadku objęcia jej refundacją. Jednakże, w opinii analityków AOTM, opierając się na założeniach analizy wpływu na budżet, nie jest uzasadnione wskazywanie konkretnej linii leczenia, w której miałaby być stosowana retygabina, ze względu na brak danych co do liczby linii leczenia, jakie wcześniej mogli przejść pacjenci z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych.”; „nie odniesiono się również i nie przeprowadzono obliczeń dla pacjentów przyjmujących leki z grupy "Padaczka" (prawdopodobieństwa przejścia między liniami, liczba linii leczenia)”</p> <p>Wnioskodawca linię leczenia interpretuje jako synonim rzutu leczenia, a próbę leczenia jako synonim schematu</p>

leczenia czy sekwencji leczenia. W związku z tym III linia leczenia to inaczej III rzut leczenia i konsekwentnie w każdej z linii (rzucie) może być kilka prób (schematów, sekwencji) leczenia. np. w I linii leczenia, może być jedna lub kilka prób terapii. W II linii również może być jedna lub kilka prób. Wnioskodawca zastosował nazewnictwo analogiczne jakie zastosowano w wydanym Stanowisku Rady Konsultacyjnej dla preparatu Vimpat (*lacosamide*) dnia 30 stycznia 2012 (nr 11/2012).

W dostarczonych analizach, nie przeprowadzono obliczeń dla pacjentów przyjmujących leki refundowane we wskazaniu "Padaczka" gdyż nie stanowią oni docelowej grupy pacjentów. Populacja została oszacowana w oparciu o grupę leków refundowanych we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”, bez uwzględnienia ilości prób i schematów leczenia w I linii (I rzucie leczenia). Należy jednak podkreślić, iż w grupie "Padaczka oporna na leczenie" też nie wszyscy pacjenci stanowią populację docelową, ale tylko pewien odsetek niereagujący na dotychczasową terapię w różnych nieznanymi schematach (ok. 10% wg oszacowań z kwestionariusza przeprowadzonego na grupie ok. 300 pacjentów wykorzystanego w analizach wnioskodawcy).

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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

* 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

⁵ 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.)

--	--

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