

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	AOTM-OT-4351-21/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN: 5909990000005 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.

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 przesać 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:

Małgorzata Stawska

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

Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN: 5909990000005

Czego 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,~~

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.)

MS Stawska

■ **Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**

☐ ~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu:~~

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.

Jestem zatrudniona na podstawie umowy o pracę w firmie Novartis Poland sp. z o o. będącej przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego dla leku Lucentis (ranibizumab).

.....
.....
.....
.....
.....

⁴ niepotrzebne skreślić

M. Szwarc

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.).

Novartis Poland Sp. z o.o.

Data składania i podpis osoby składającej DKl

19.09.2014

M. Stęwska
Małgorzata Stawska
Kierownik

ds. Farmaekonomiki i Polityki Cenowej

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 DKl

M. Stęwska

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 66.; Tab. 27., str. 71.;	<p>Odnosnie: koszt działań niepożądanych Przeprowadzona w <i>Analizie klinicznej</i> na podstawie danych z badań VIEW 1 i VIEW 2 analiza bezpieczeństwa dla porównania RAN względem AFL w odniesieniu do większości punktów końcowych nie wykazała różnic pomiędzy grupami. Zdarzenia niepożądane, dla których różnice w częstości występowania były istotne statystycznie nie były ciężkie, odsetek ich występowania w grupach RAN i AFL był niewielki lub istotność statystyczna dotyczyła tylko jednego z kilku badanych okresów obserwacji. Kategorię „ciężkie zdarzenia niepożądane” uznano za zbyt ogólną, by możliwe było precyzyjne wyznaczenie kosztów związanych z jej leczeniem. Wnioskiem z analizy bezpieczeństwa był brak istotnego wpływu działań niepożądanych na wyniki analizy kosztów.</p>
Str. 67.; Tab. 27., str. 71.; Str. 76.; Str. 77.; Str. 78.; Str. 82.; Tab. 39., str. 84.; Str. 90.	<p>Odnosnie: koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia afliberceptem Po przeanalizowaniu <i>Charakterystyki produktu leczniczego Eylea®</i> oraz opisu przedmiotu umowy JGP B02 wysunięto wniosek, iż uwzględnienie w obliczeniach kosztów związanych z badaniami przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest zasadne i nie jest zawyżeniem kosztu komparatora. Ustalono, że wizyta u okulisty wraz z OCT odbywa w ramach AOS co miesiąc, niezależnie od częstości iniekcji z uwagi na brak konieczności hospitalizacji pacjenta w celu wykonania podstawowych badań (w przypadku, gdy iniekcja nie byłaby konieczna chory byłby hospitalizowany jedynie z powodu badania ostrości wzroku). Gdy stan pacjenta tego wymaga, przy comiesięcznej wizycie wykonywane są dwa dodatkowe badania, wynikające z opisu przedmiotu umowy JGP B02, na podstawie, których pacjent zostaje zakwalifikowany (bądź nie) do zabiegu iniekcji, wykonywanej w ramach hospitalizacji. Gdyby zakwalifikowano koszt monitorowania do yceny hospitalizacji w ramach JGP B02, częstotliwość hospitalizacji zwiększyłaby się, koszt wykonania badań u pacjentów niewymagających kolejnej iniekcji zwiększyłby się, a co za tym idzie, koszt komparatora zostałby zawyżony.</p>
Str. 30 Str. 67. Str. 69. Str. 82.	<p>Odnosnie: częstość iniekcji ranibizumabu Częstość wykonywania iniekcji ranibizumabu z badań klinicznych VIEW 1 i VIEW 2 w pierwszym roku terapii wyniosła 12,3. Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Podmiotu odpowiedzialnego częstość iniekcji w pierwszym roku nie jest tak duża i w rzeczywistości wynosi ok. 8,4 iniekcji rocznie. Według Europejskiej Agencji Leków obie wartości są równoważne pod względem efektu zdrowotnego. Istotą wnioskowania na podstawie wyników badań klinicznych jest możliwość wnioskowania o całej populacji chorych na podstawie populacji z badania. W <i>Analizie klinicznej</i> wykazano pewną skuteczność RAN i AFL i wnioski te zostały zastosowane w analizie ekonomicznej, natomiast w celu wyznaczenia rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika konieczne było uwzględnienie takich wartości, które odpowiadałyby faktycznej sytuacji. Co więcej, w analizie wrażliwości wykazano, że zmiana częstości wykonywania iniekcji ranibizumabu w I roku ma największy wpływ na zmianę wyniku, dlatego też uwzględnienie zawyżonej wartości zmniejszyłoby wiarygodność analizy.</p> <p>W analizie znajduje się stwierdzenie: „podczas 2 letniej terapii, średnio podaje się o 5 iniekcji RAN więcej niż AFL” (str. 30). Stwierdzenie takie może wprowadzać w błąd jako sugerujące, że wnioski te odnoszą się do generalnego porównania tych terapii.</p> <p>W rzeczywistości 5 iniekcji ranibizumabu więcej w porównaniu do afliberceptu odnotowano jedynie w badaniu VIEW i to wyłącznie w pierwszym roku leczenia. Różnica wynikała z założeń protokołu wg. którego Lucentis należało stosować co miesiąc czyli 12 iniekcji w roku. W drugim roku tego badania gdy leki były podawane wg. wspólnego systemu PRN (w razie potrzeby) odnotowano już porównywalną liczbę iniekcji RAN i AFL. Stwierdzenie jest więc nieprecyzyjne i wprowadza w błąd.</p> <p>Należy zaznaczyć, że o ile komentarz analityka przytaczający zapis ChPL leku Lucentis mówiący, że „pacjenci powinni co miesiąc zgłaszać się na kontrolne badania ostrości wzroku” (str. 67) był aktualny w momencie składania wniosku to od dnia 4 września 2014 r. obowiązuje nowa Charakterystyka Produktu Leczniczego, która nie zawiera takiego zapisu.</p> <p>Wspomnienie o tym ma charakter fundamentalny dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego i w związku a z faktem, że jest to już obowiązujący zapis i będzie on obowiązywał w przyszłości istotnym jest, aby został on przedstawiony członkom Rady Przejrzystości i Prezesowi AOTM podczas oceny wartościującego lek Lucentis.</p> <p>Nie można zgodzić się ze stwierdzeniem zapisanym w analizie, że „wnioskodawca nie przedstawił żadnych obiektywnie weryfikowanych i wiarygodnych dowodów na uzasadnienie takiego wniosku” (str.69) – dotyczącym liczby iniekcji 8,4 zamiast 12,3. Podstawą takiego założenia była metaanaliza 7 badań klinicznych dla leku Lucentis. W załączeniu przekazuję dokument „<i>Clinical Overview Addendum in wet Age-related Macular Degeneration (wet AMD) Rationale for changes to Summary of Product Characteristics (SmPC) / Posology</i>” podstawie którego przyjęto liczbę 8,4 (strona 7.)</p>

	<p>Istnieją badania efektywności praktycznej (<i>real life study</i> - badanie Luminous), w którym liczba iniekcji ranibizumabu wynosi ok. 5 w pierwszym roku leczenia.</p> <p>Co więcej istnieje również szereg randomizowanych, prospektywne badań klinicznych, które pokazują że jeśli ranibizumab stosowany jest w schemacie PRN to liczba iniekcji w pierwszym roku leczenia jest mniejsza niż 12. Są to odpowiednio badania: PRONTO(5,6) , SUSTAIN(5,6), MONT BLANC(5,1) , CATT(6,9) , HARBOR(7,7). W nawiasach podane zostały liczby iniekcji ranibizumabu w pierwszym roku leczenia.</p> <p>W związku z tym założenie o liczbie iniekcji wynoszącej 8,4 jest jak najbardziej uzasadnione.</p> <p>„przyjęcie mniejszej częstotliwości iniekcji RAN niż ta z badań klinicznych”(str. 82) – badanie VIEW jest jedynym badaniem bezpośrednim (<i>head to head</i>) z afliberceptem dlatego użyto go jako komparatora. Protokół badania narzucił w pierwszym roku wykonanie 12 iniekcji RAN co jest niezgodne z codzienną praktyką lekarską w Polsce, Europie i na świecie. Sponsor badania, tj podmiot odpowiedzialny dla leku Eylea, nie zaproponował grupy RAN w schemacie PRN co byłoby zgodne z ,rzeczywistą praktyką kliniczną.</p>
Str. 79.; Str. 82.; Tab. 39., str. 84.	<p>Odnosnie: szacunki na podstawie liczby zabiegów</p> <p>Zgodnie z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> konieczne jest przedstawienie w analizie wielkości docelowej, a więc liczby pacjentów. Wykonanie BIA jedynie na liczbie zabiegów jest niezgodne z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>. Przyjęcie dowolnej liczby zabiegów nie wpływa istotnie na wyniki BIA, a jedynie na wielkość przedstawionej populacji, stąd (w celu zachowania spójności) przyjęto częstość iniekcji z <i>Analizy ekonomicznej</i>.</p> <p>Prognozę wykonano dla populacji, gdyż założono występowanie trendu w liczbie chorych (w związku z postępowaniem diagnostyki czy też dostępem do leczenia, wzrostem liczby osób starszych w populacji Polski), a nie w liczbie iniekcji.</p>
Str. 79.; Str. 80.; Tab. 39.; str. 83.; Str. 90.	<p>Odnosnie: dane dotyczące liczby zabiegów w 2013 r.</p> <p>W momencie przygotowywania analizy dane dotyczące liczby zabiegów w 2013 r. nie były dostępne, stąd zarzut o ich niewykorzystaniu jest niezasadny.</p>
Str. 41	<p>Odnosnie: Uwagi do analizy: kryteria włączenia</p> <p>Odpowiadając na opinię analityków Agencji dotyczących kryteriów włączenia do badań należy wyjaśnić, że w badaniach prospektywnych standardem jest włączanie pacjentów wcześniej nieleczonych. Brak innych badań bezpośrednio porównujących obie interwencje, które obejmowałyby populację powyżej 45 lat.</p>
Str. 26 Str. 28 Str. 65 (komentarze do opinii)	<p>Odnosnie: zastosowanie onkologicznego leku Avastin poza wskazaniami</p> <p>Należy zaznaczyć, że onkologiczny produkt leczniczy Avastin stosowany jest w okulistyce niezgodnie ze swoimi wskazaniami (off-label) wyłącznie na odpowiedzialność lekarza. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin nie obejmuje żadnego wskazania okulistycznego.</p> <p>Należy również zaznaczyć, zgodnie z powyższym stosowanie onkologicznego produktu leczniczego Avastin do leczenia wAMD w ramach grupy B02 jest niedopuszczalne, a sformułowanie użyte w analizie świadczy prawdopodobnie o niezrozumieniu opinii eksperta.</p>
Str. 25	<p>Odnosnie: nowe wytyczne, nie ujęte w analizie</p> <p>W analizie nie zostały wspomniane najnowsze dostępne rekomendacje „The European Society of Retina Specialists: „Guidelines for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration by The European Society of Retina Specialists (EURETINA); Ursula Schmidt-Erfurth i wsp., Br J Ophthalmol 2014;98:1144-1167” które zalecają stosowanie ranibizumabu w leczeniu w AMD. [plik z publikacją w załączeniu]</p>
Str.95 i dalej (opinie ekspertów)	<p>Odnosnie: Postrzeganie leku przez ekspertów</p> <p>Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo stosowania znajdują odzwierciedlenie w jednoznacznie pozytywnych stanowiskach każdego z pytanym ekspertów. Wskazuje to na szerokie uznanie dla ranibizumabu w środowisku medycznym i stanowi argument świadczący o potrzebie jego refundacji</p>

* 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*	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.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	
	Brak uwag

* 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
	Brak uwag

* 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
	Brak uwag

* 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
	Brak uwag

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