

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	AOTM-OT-4351-26/2014
Tytuł:	<p>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., kod EAN 5909990005055 • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, kod EAN 5909990005031 <p>we wskazaniu: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”.</p>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty 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: Roman Markowski

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., kod EAN 5909990005055
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, kod EAN 5909990005031

we wskazaniu: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”.

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: ...

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.)

- 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,**
- 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

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;”

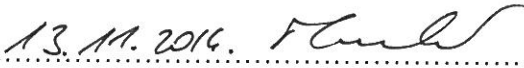
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Ja, Roman Markowski, niniejszym oświadczam, że na podstawie umowy o pracę wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy AbbVie Polska Sp. z o.o., która na mocy umowy z podmiotem odpowiedzialnym AbbVie Ltd. zajmuje się dystrybucją leku Humira (adalimumab).

⁴ niepotrzebne skreślić

Oświadczam, że ani ja, ani żaden z członków mojej rodziny, nie posiadamy żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani z osobami, którym zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, z zstępnymi i wstępnymi w linii prostej, ani z osobami, z którymi pozostają 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 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 13.11.2016. 

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 pozostają 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

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3.1.2. tabela 16 strona 34	<p>Ocenianą interwencję zgodnie z wcześniej uwzględnionym opisem stanowił etanercept.</p> <p>W przypadku poszukiwania badań do porównania pośredniego określone kryteria doboru badań, muszą być ustalane mając na uwadze metodykę oraz punkty końcowe badań dla interwencji. Kryteria te zostały ustalone tak, aby odnaleźć badania, dla których możliwe będzie odpowiednie zestawienie wyników z interwencją. Zostały one ustanowione ogólnie, przed przystąpieniem do III etapu wyszukiwania badań.</p> <p>Ustanowienie minimalnej liczby chorych w badaniu jako 10 było związane z faktem, iż badania o mniejszej liczebności stanowią źródło danych o bardzo niskiej wiarygodności i zazwyczaj dotyczą opisu niewielkiej serii przypadków.</p>
Rozdział 3.3.1.3, strona 35	<p>W opinii analityków uwzględnienie badania <i>Horneff 2013</i> dla etanerceptu obarczone było określoną niepewnością jednak nie stanowiło powodu do wykluczenia tego badania z analizy. Należy mieć na uwadze, że w badaniu tym uczestniczyli chorzy z postacią skąpostawową z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów. W przypadku tego podtypu choroby określenie skąpostawowa dotyczy początku choroby, gdyż u chorych tych po kilku miesiącach dochodzi do rozszerzania się choroby na kolejne stawy. Zgodnie z publikacją wskazaną w AWA w tabeli 4 na stronie 17, w przypadku tej postaci choroby należy stosować terapię taką jak w przypadku postaci wielostawowej. W badaniu <i>Horneff 2013</i> nie przedstawiono informacji odnośnie liczby aktywnych stawów w populacji chorych w wieku od 2 do 4 lat, jednak w populacji ogólnej liczba aktywnych stawów wynosiła średnio 7,6 co stanowi argument za uwzględnieniem tego badania w analizie.</p> <p>Wykonane porównanie w populacji chorych w wieku od 2 do 4 lat zostało wykonane w oparciu o najlepsze dostępne dane.</p>
Rozdział 3.3.1.5, strona 42	<p>Wykonane porównanie pośrednie posiada pewne ograniczenia, jednak dobór ocenianych punktów końcowych jak również okresu obserwacji został wykonany w sposób mający na celu ograniczenie wpływu obszarów niepewności (np. okres obserwacji).</p> <p>Zdefiniowanie w badaniach różnych punktów końcowych jako pierwszorzędowe nie ma wpływu na wyniku uzyskiwane przez chorych w związku z czym nie stanowi to ograniczenia porównania pośredniego.</p> <p>Wielkość populacji uczestnicząca w badaniach nie była bardzo duża, jednak liczba zachorowań na MIZS wynosi 5-7 na 100 tys. dzieci rocznie, w związku z czym populacja chorych na MIZS nie jest bardzo liczna i przeprowadzenie badań na dużej liczbie chorych jest utrudnione a przedstawione dowody naukowe należy uznać za najlepsze dostępne dane.</p>
Rozdział 4.2., strona 50	<p>Ograniczenia wiarygodności wyników porównania pośredniego zostały wskazane w <i>Analizie klinicznej</i>, która stanowi integralną część całego raportu HTA. W związku z tym uznano, że powtórzenie wniosków odnośnie porównania pośredniego w <i>Analizie ekonomicznej</i> nie jest konieczne.</p>
Rozdział 4.2., strona 50	<p>Dla grupy chorych w wieku 2-4 lata nie było możliwości ani bezpośredniego ani pośredniego porównania wyników skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. W związku z tym uznano, że brak jest dowodów zarówno na wyższość jak i na równoważność porównywanych technologii medycznych w rozpatrywanej grupie wiekowej. Z tego względu zastosowano się do przepisów art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej i dla rozważanej grupy wiekowej przeprowadzono analizę CUR. Alternatywne podejście wnioskowania o porównywalnej skuteczności ADA i ETN u chorych w wieku 2-4 lata, w oparciu o porównywalną skuteczność tych leków w grupie wiekowej 4-17 (które już podlegało ograniczeniom) uznano za obarczone dodatkową niepewnością. Ponadto uwzględniając fakt, że kryterium refundacyjne miałyby zostać rozszerzone ze względu na wiek chorych (wg kryteriów obowiązującego <i>Programu lekowego</i> chorzy w wieku od 2-4 lat nie kwalifikują się do leczenia) uznano, że przedstawienie wyników dla grupy wiekowej 2-4 lata odrębnie od wyników dla grupy chorych 4-18 lat za uzasadnione.</p>
Rozdział 4.2., strona 51	<p>Należy zakładać, że wpływ zmian odnośnie wykonywanych badań diagnostycznych we wnioskowanym programie lekowym nie będzie miał wpływu na wycenę ryczaftu za diagnostykę lub wpływ ten będzie minimalny. Dodatkowe oznaczenie aktywności aminotransferaz należy do badań tanich i powszechnych, natomiast intensyfikacja monitorowania dotyczy jednego dodatkowego (po 90 dniach) wykonania zestawu badań diagnostycznych, co przy założeniu długoterminowego charakteru leczenia MIZS nie powinno mieć znaczącego wpływu na wycenę ryczaftu.</p>

Rozdział 4.3., tabela 33. strona 54	W analizie uwzględniono obie perspektywy wskazywane w Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach, tj. perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną.
Rozdział 4.3., tabela 33. strona 54	W związku z przyjętą techniką analityczną (CMA) w analizie konsekwentnie nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych. Ponadto zgodnie z wynikami <i>Analizy klinicznej</i> porównywane technologie medyczne nie różniły się profilem bezpieczeństwa oraz częstość występowania ciężkich działań niepożądanych dla żadnej z nich nie przekraczała 8%. Wycena ryczałtu za diagnostykę również nie powinna w sposób znaczący różnić technologii medycznych zgodnie z przedłożonymi wcześniej wyjaśnieniami (Rozdział 4.2., strona 51).
Rozdział 4.4., strona 55	W przedłożonej analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości funkcjonowania RSS dla leku Enbrel z uwagi na poufność RSS i braku dostępu do takich danych.
Rozdział 4.5.4., tabela 39. strona 59	Obliczenia własne Agencji w oparciu o model wnioskodawcy nie zostały wykonane w sposób prawidłowy – lub zostały zmodyfikowane wartości parametrów kosztowych, o czym nie wspomniano w rozdziale 4.5.4. Prawidłowe ceny progowe dla analizy CMA w porównaniu ADA z ETN w grupie chorych 2-18 lat, obliczone w oparciu o model wynoszą 3 014,37 bez RSS oraz 3 349,47 z RSS. Nie zgadzają się ponadto wyniki analizy prezentowane w tabeli 39. Łączny koszt stosowania ADA w wariancie z RSS wynosi 649 253,68 PLN (nie 595 434,59 PLN, jak wskazano w analizie weryfikacyjnej), a stosowania ETN 591 852,23 PLN (nie 540 628,85 PLN).
Rozdział 5.1., strona 61	Decyzja o utworzeniu projektu dla nowego Programu lekowego została podjęta po złożeniu raportu HTA. Należy zauważyć, że brak możliwości leczenia chorych z postacią uogólnioną w nowym programie lekowym nie będzie wpływał na liczebność populacji docelowej, ponieważ chorzy z tą postacią choroby będą leczeni w obecnym programie lekowym. Ponadto należy podkreślić, że postać uogólniona należy do najrzadszych postaci MIZS.
Rozdział 5.1., strona 61	Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 16 sierpnia 2012 roku został uwzględniony konsekwentnie dla ADA oraz ETN. Różne były jednak wnioski, potwierdzone przekazanymi do AOTM danymi NFZ. W sytuacji możliwości leczenia przy pomocy ETN populacji w wieku 2-4 lat brak jest komparatora dla tego leku. Chorzy, którzy potrzebują leczenia otrzymają ETN. W sytuacji, gdy istnieje możliwość indywidualnej kwalifikacji chorych w wieku 4-13 lat do leczenia ADA, a istnieje inne leczenie w postaci ETN, które chorzy mogą otrzymać standardową drogą wydaje się zasadnym założenie, że chorzy w wieku 4-13 lat będą otrzymywać w pierwszej kolejności ETN. Mogą zdarzyć się wyjątkowe przypadki, że chorych w wieku 4-13 lat będzie się kwalifikować do leczenia ADA, jednak można przyjąć, że będzie to sytuacja wyjątkowa i bardzo rzadka.
Rozdział 5.1., strona 63	Tak jak podkreślono w BIA, podział odsetków chorych leczonych ADA i ETN w grupie wiekowej 13-17 lat nie ma wpływu na wyniki analizy, ponieważ nie różni on scenariusza istniejącego i nowego.
Rozdział 5.1., strona 63	Założono, że w grupie wiekowej 4-13 lat w długim horyzoncie nastąpi wyrównanie udziałów w rynku pomiędzy technologiami ADA i ETN. Argumentami przemawiającymi za takim podejściem jest podobna skuteczność i profil bezpieczeństwa rozważanych leków oraz ich zbliżone koszty. Przyjęto również, że wyrównanie udziałów w rynku nastąpi stopniowo. Wskazane odsetki na poziomie 10% rocznie, choć przyjęto arbitralnie, to jednak odzwierciedlają one prawdopodobne zmiany na rynku leków.
Rozdział 5.1., strona 63	Zestawiając ze sobą powierzchnię ciała chorych dzieci w wieku 4-17 lat w Polsce z powierzchnią ciała zdrowych dzieci w USA można wnioskować, że powierzchnia ciała chorych dzieci w wieku 2-4 lat w Polsce również powinna zostać poddana korekcie, jeśli będzie szacowana w oparciu o amerykańskie dane. Korektę wykonano w oparciu o najlepsze dostępne dane. Ponadto, co również zostało wskazane w AWA, do kalkulacji przyjmowano pełne opakowania leków. W związku z tym, ewentualna korekta powierzchni ciała mogła obniżyć jedynie koszty komparatora, który dostępny jest w kilku opakowaniach o różnej zawartości substancji, przez co przyjęte założenie jest konserwatywne (dzieci w wieku 2-4 lata leczone ADA zarówno przy korekcie powierzchni ciała jak i jej braku zużywają pełne opakowanie leku ADA).
Rozdział 5.2., tabela 45. strona 66	Autorzy raportu nie mieli dostępu do danych NFZ. Należy jednak zaznaczyć, że przyjęte założenia nie mają inkrementalnego wpływu na wyniki analizy BIA z uwagi na fakt, że scenariusz istniejący i nowy nie różnią się od siebie w przypadku struktury leczenia grupy chorych w wieku 13-17 lat.

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

RM

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

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

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.)