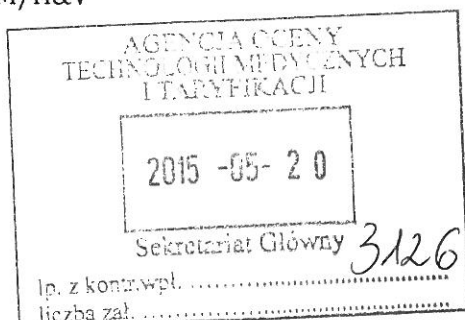




Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa (Polska)

134/20/05/2015/PPM/H&V

Warszawa, 20 maja 2015 r.



Szanowny Pan
Wojciech J. Matuszewicz
Prezes Agencji Oceny
Technologii Medycznych
ul. I. Krasickiego 26
02-611 Warszawa

Dotyczy: przekazania uwag do analizy weryfikacyjnej dla produktu Enbrel (Etanerceptum) – Zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...)

Szanowny Panie Prezesie,

W nawiązaniu do pisma z dnia 15 maja 2015 r. o numerze AOTMiT-OT-4351-13/KLa/2015 firma Pfizer Polska Sp. z o.o. przekazuje w załączeniu uwagi do analizy weryfikacyjnej przygotowanej do wniosku o objęcie refundacją następujących produktów leczniczych:

- **Enbrel, Etanerceptum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN: 5909990777938**
- **Enbrel, Etanerceptum, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, 4 ampułkostrzykawki, kod EAN: 5909990618255**
- **Enbrel, Etanerceptum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz., kod EAN: 5909990712755**

w ramach programu lekowego: „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD 10: M 46).”

Z poważaniem,

M. Konopka-Pliszka

Małgorzata Konopka-Pliszka

Dyrektor ds. Kontaktów Instytucjonalnych i Polityki Zdrowotnej

Pfizer Polska Sp. z o.

Załączniki:

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTM-OT-4350-13/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego: „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”

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

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu 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:

Małgorzata Konopka-Pliszka.....

Dotyczy wniosków będących przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Posiedzenie Rady Przejrzystości dnia 25 maja 2015 r.

Czego dotyczy DKI⁴:

- 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

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

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.

Pfizer Polska Sp. z o.o., Dyrektor ds. Kontaktów Instytucjonalnych i Polityki Zdrowotnej

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI ..20.05.2015 ..M. Kompla-PL

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 5.1, strona 84, 88, 89	<p>Przedstawiony w publikacji Reveille 2013 odsetek na poziomie 1,0-1,4% dotyczy chorych ze spondyloartropatią osiową (ang. <i>Axial Spondyloarthritis</i>, AxSpA). W ramach spondyloartropatii osiowej wyróżnia się spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA) oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA. W publikacji podano, że rozpowszechnienie ZZSK wynosi 0,52-0,55%, a rozpowszechnienie AxSpA (tj. łącznie nr-axSpA i ZZSK) od 1,0-1,4%. Akceptując ograniczenia danych można przyjąć założenie o zbliżonej częstości występowania nr-axSpA i ZZSK.</p> <p>W skrajnych wariantach rozpowszechnienie nr-axSpA może być o 8% mniejsze niż oszacowane i maksymalnie do 55% większe. Tym samym przyjęcie przez analityków AOTMiT założenia o zwiększeniu populacji docelowej o 100%, nie ma uzasadnienia w cytowanej publikacji i powoduje znaczne przeszacowanie populacji docelowej dla leku, zwłaszcza przy braku uwzględnienia możliwości wprowadzenia finansowania leków konkurencyjnych (adalimumab i certolizumab pegol) oraz braku ograniczenia populacji do pacjentów z obecnością antygenu HLA B27. Brak uwzględnienia obecności antygenu HLA B27 stanowi założenie konserwatywne analizy: ograniczenie docelowej populacji chorych do pacjentów z HLA B27 wiąże się ze znaczną redukcją dodatkowych obciążeń budżetowych - w badaniu Dougados 2014 tylko 71,6% pacjentów charakteryzowało się obecnością antygenu HLA B27.</p>
Rozdział 4.3, strona 76	<p>Ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych w docelowej populacji chorych analizę kosztów użyteczności przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. w modelu uwzględniono chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), podczas gdy wnioskowane wskazanie obejmuje chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI). Należy jednak zaznaczyć, że mając na uwadze wyniki badania Dougados 2014, wskazujące na większą częstość odpowiedzi na leczenie etanerceptem w porównaniu do grupy placebo u chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu MRI względem chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego oraz brakiem zmian w badaniu MRI, można założyć, że w przypadku uwzględnienia wyłącznie chorych zgodnie z wnioskowanym wskazaniem (tj. zwiększone stężenie CRP i zmiany w badaniu MRI) oszacowany współczynnik efektywności kosztowej byłby niższy od oszacowanego.</p>
Rozdział 4.2, strona 68 Rozdział 4.3, strona 76	<p>Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w przypadku większości analizowanych punktów końcowych, w tym pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. odsetka chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 i ASAS20. Zgodnie z Rekomendacją nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji „W przypadku, gdy nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego [...], możliwym wyjściem byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów porównujące wnioskowaną terapię z komparatorami”.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wskazują na korzyść certolizumabu pegol w zakresie oceny aktywności choroby w skali ASDAS, oceny funkcjonowania w skali BASFI oraz oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Jednakże, jedynie dla wskaźnika BASFI zaobserwowano różnicę istotną klinicznie. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt., a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt. Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. Należy jednak zauważyć, że uzyskane różnice są niewielkie (poza oceną w skali BASFI nie przekraczają 1 pkt., zakres skali wynosi od 0 do 10-pkt.), a wyniki odnośnie odsetka odpowiedzi na leczenie są zbliżone w grupach etanerceptu i certolizumabu pegol.</p> <p>Mając na uwadze rekomendację AOTMiT, brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych oraz niewielkiej przewagi w przypadku wybranych punktów końcowych, przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla porównania etanerceptu i certolizumabu pegol jest uzasadnione.</p>

Rozdział 4.2, strona 72	Poprawę o 1,3 pkt wyniku BASDAI oraz 0,8 pkt wyniku BASFI w grupie placebo raportowano w 12 tygodniu badania Dougados 2014. Po upływie 12 tygodni nastąpiło odślepienie badania i pacjenci z grupy placebo zmienili terapię na etanercept, w związku z czym brak jest wyników zdrowotnych dla leczenia objawowego po upływie 12 tygodnia. Zgodnie z założeniami innych opublikowanych analiz ekonomicznych w nr-axSpA i ZZSK u pacjentów leczonych objawowo przyjęto brak poprawy po upływie 12 tygodni. Pomimo, że w badaniu obserwowano poprawę wyników BASDAI i BASFI w grupie placebo (pierwsze 12 tygodni badania), obiektywny pomiar stopnia ciężkości choroby (tj. stężenie CRP) pozostawał bez zmian. W związku z tym uznano, że poprawa pod względem aktywności choroby i funkcjonowania pacjenta nie będzie obserwowana długoterminowo.
Rozdział 4.2, strona 72	Progresję współczynnika BASFI przyjęto na poziomie 0,7 pkt w 5 zidentyfikowanych publikacjach, 0,5 pkt w 4 publikacjach i 0,3 pkt w 1 publikacji, stąd założenie 0,7 pkt w analizie podstawowej wydaje się uzasadnione. Wobec przedstawionej częstości raportowania testowana w ramach analizy wrażliwości wartość 0,4 pkt (średnia z 0,5 i 0,3 pkt) wydaje się być podejściem konserwatywnym analizy.
Rozdział 4.2, strona 75 Rozdział 4.3, strona 77	Zgodnie z ChPL leczenie certolizumabem pegol należy rozpocząć od dawki 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu, a następnie kontynuować terapię w dawce 200 mg/2 tyg. W analizie uwzględniono różnice wynikające ze zwiększenia pierwszych 3 dawek o 200 mg (z 200 mg na 400 mg), tj. łącznie 600 mg. W związku z tym przyjęcie przez Analityków Agencji różnicy na poziomie 400 mg (korekta tylko 2 pierwszych dawek) wydaje się nieuzasadnione.

* 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.

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

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

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.