

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.19.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Quinsair (lewofloksacyna) w ramach programu lekowego „Leczenie lewofloksacyną przewlekłych zakażeń płuc spowodowanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”

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 związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), 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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

Grzegorz Kowalik

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

Zlecenie 91/2020 Quinsair, levofloxacinum, roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56, amp., kod EAN: 08025153003014

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

³ 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. z 2020 r., poz. 1398)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
Quinsair, levofloxacinum, roztwór do nebulizacji, 240 mg, 56, amp., kod EAN: 08025153003014
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym 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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), 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.

Pracownik firmy Chiesi Poland sp. z o.o.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

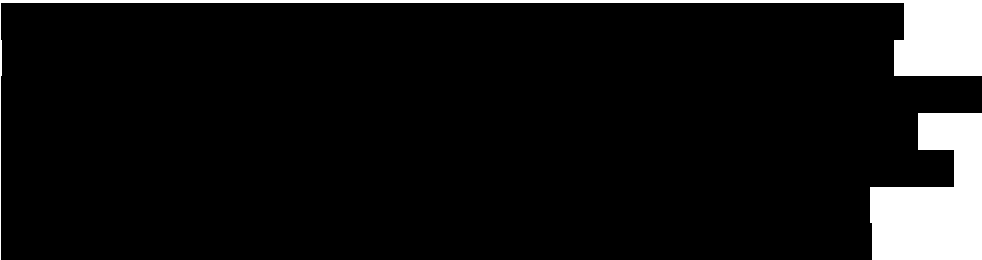
Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6 str. 16, Tabela 7.	<p><i>Dotyczy przytoczonego przez Agencję uzasadnienia wyboru aztreonamu jako komparatora dla lewofloksacyny.</i></p> <p>Agencja przytoczyła jedynie fragment uzasadnienia wyboru aztreonamu jako komparatora dla lewofloksacyny, którego pełne brzmienie na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego przedstawiono poniżej: "Pomimo, że aztreonam jest refundowany w Polsce u nielicznych chorych, to uwzględniając szacunkową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia lewofloksacyną w analizowanym wskazaniu, która wynosi kilkanaście osób, <u>odsetek pacjentów leczonych preparatem Cayston® (aztreonam) jest relatywnie wysoki (kilkanaście %); biorąc powyższe pod uwagę lek ten został uznany za potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej (Quinsair®)</u>".</p>
Rozdział 4.2.1.1., str. 27, wiersze 6-8.	<p><i>Dotyczy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem lewofloksacyny i placebo w zakresie nasilenia objawów ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ-R, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni w badaniu MPEX-204.</i></p> <p>Pomimo, że w badaniu MPEX-204 różnica w zakresie nasilenia objawów ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ, pomiędzy zastosowaniem lewofloksacyny i placebo wynosiła 4,5 punktu i nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,22$), to <u>przekroczyła ona prospektywnie zdefiniowaną minimalną klinicznie istotną różnicę wynoszącą 4 punkty.</u></p> <p>Źródło: Geller DE, Flume PA, Staab D i wsp. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(11):1510-1516. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic pseudomonas aeruginosa airway infection. Chest 2009;135:1610–1618.</p>
Tabela 41, wiersz 2., str. 59 i Rozdział 6.2.2	<p><i>Dotyczy porównania między uwzględnionym w BIA odsetkiem niepowodzenia leczenia TOB a opiniami ekspertów.</i></p> <p>Niepowodzenie leczenia (brak lub utrata odpowiedzi na leczenie, zdarzenia niepożądane wykluczające dalsze leczenie) mogą wystąpić w każdym momencie stosowania tobramycyny (TOB); zarówno na początku leczenia jak i w trakcie długoletnich terapii. Nie ma rozbieżności pomiędzy BIA a informacjami uzyskanymi od ekspertów, gdyż są to odmienne parametry. W modelu BIA wnioskodawcy</p>

	<p>wykorzystano roczne prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia TOB, które zostało skalkulowane na podstawie danych z badań klinicznych różniących się długością leczenia. W wariancie prawdopodobnym wykorzystano wartość 6,5% rocznie, a w wariantach skrajnych: od 2,8% do 19,7% rocznie. Skumulowany odsetek pacjentów, u których występowało niepowodzenie leczenia TOB w badaniach klinicznych mieścił się w zakresie od 0% do 54%. Eksperti standardowo wskazują na docelowy odsetek niepowodzeń leczenia (10%-30% w zależności od eksperta). W modelu wykorzystano dane o najwyższym poziomie wiarygodności.</p>
<p>Tabela 41, wiersz 1. na stronie 60. i Rozdział 6.2.2</p>	<p><i>Dotyczy porównania liczby pacjentów stosujących TOB uwzględnionych w BIA wnioskodawcy i danych uzyskanych przez analityków AOTMiT od NFZ.</i></p> <p>W obliczeniach BIA wykorzystano m.in. dane z uchwał Rady NFZ w zakresie liczby pacjentów leczonych w programie lekowym dla TOB w latach 2012 - 2019 (od 73 w 2012 do 137 w 2019) oraz dane z badań klinicznych (lub opinie ekspertów w analizie wrażliwości) w zakresie odsetka pacjentów dorosłych. W analizie podstawowej uwzględniono odsetek dorosłych na poziomie 32,3% (wariant prawdopodobny), 28,7% (wariant minimalny) i 54,3% (wariant maksymalny).</p> <p>Cytowane przez AOTMiT dane sugerują odsetek dorosłych pacjentów wśród leczonych TOB na poziomie od 49% (w 2014 roku) do 68% (w 2018 roku). Niemniej jednak dane NFZ na temat daty urodzenia niepełnoletnich dzieci mogą nie być wiarygodne. Udostępniane interesantom bazy danych NFZ (bazy świadczeń, leków oraz również programów lekowych) często zawierają informacje na temat daty urodzenia pochodzących bezpośrednio z nr PESEL wskazywanych przy świadczeniach medycznych. Wskazywany PESEL może dotyczyć opiekuna, nie pacjenta.</p> 
<p>Tabela 41, wiersz 2. na stronie 60.</p>	<p><i>Dotyczy deklarowanych przez wnioskodawcę miesięcznych wysokości dostaw wnioskowanej technologii.</i></p> <p>Jak wskazano w uwadze AOTMiT, w BIA założono rozpoczęcie leczenia wnioskowaną technologią od razu u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego w danym roku. Jest to założenie konserwatywne i zazwyczaj</p>

	<p>nieodzwierciedlające praktyki klinicznej (jak opisano w rozdziale 2.8. raportu z BIA wnioskodawcy), gdyż zawiąza zużycie wnioskowanej technologii lekowej w danym roku. Zjawisko to jest szczególnie wyraźne w pierwszych latach funkcjonowania programu. W praktyce klinicznej napływ pacjentów do programu jest stopniowy (np. przy równym prawdopodobieństwie włączenia do programu w trakcie roku, standardowy pacjent leczony jest średnio przez pół roku, nie przez cały rok jak założono w analizach). Nie wszyscy świadczeniodawcy równocześnie podpiszą kontrakty na realizację programu lekowego co skutkuje opóźnieniami w kwalifikacji niektórych pacjentów z analizowanej populacji. Co więcej nie wszyscy pacjenci będą równocześnie spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu – w momencie inicjalizacji programu część pacjentów nadal będzie skutecznie leczona z wykorzystaniem np. tobramycyny. Przyjęcie konserwatywnego podejścia do rozważanego problemu wynikało z braku informacji umożliwiających określenie tempa włączania pacjentów do proponowanego programu i przedstawienia decydom zawiązanego scenariusza wydatków z budżetu związanego z wdrożeniem wnioskowanej technologii.</p>
<p>Rozdział 13, str. 74</p>	<p><i>Dotyczy zidentyfikowanych różnic w definicji zaostrzeń objawów płucnych pomiędzy badaniami MPEX-207 a badaniem Elborn 2016a.</i></p> <p>Definicje zaostrzenia objawów płucnych wykorzystane w ramach powyższych badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej na str. 45 (badanie MPEX-207) i str. 87 (Elborn 2016a). Aspekt dotyczący definicji zaostrzenia objawów płucnych został również poruszony w Dyskusji, na str. 114. Należy zaznaczyć, że w czasie przeprowadzania ww. badań nie istniała jedna, uniwersalna definicja zaostrzenia objawów płucnych w mukowiscydozie, co zostało podkreślone w raporcie EMA dotyczącym punktów końcowych stosowanych w badaniach prowadzonych wśród pacjentów z mukowiscydozą, jak również w przeglądzie systematycznym Elborn i wsp. 2016.</p> <p>Źródło: EMA. Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials. November 2012 EMA/769571/2012 Human Medicines Development and Evaluation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-workshop-endpoints-cystic-fibrosis-clinical-trials_en.pdf Elborn JS, Vataire AL, Fukushima A i wsp. Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic Pseudomonas aeruginosa Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clin Ther. 2016;38(10):2204-2226.</p>

* 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

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

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.

