

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.31.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego "Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)"

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:

BEATA OSTROWSKA

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produktów leczniczych Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego "Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)".

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 2017r., poz. 1844 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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- 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

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:

- X **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

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

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....BEATA OSTROWSKA 13/08.2021.....

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

.....BEATA OSTROWSKA 13/08/2021.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* 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
	<p>Choroba Castlemana jest ultrazadkim procesem limfoproliferacyjnym o charakterze nienowotworowym. Główną rolę w jej rozwoju przypisuje się cytokinom/chemokinom, a szczególnie interleukinie 6 (IL-6). IL-6 odgrywa kluczową rolę w idiopatycznej postaci wieloogniskowej choroby Castlemana (iMCD) i odpowiada za całe spektrum objawów związanych z tą postacią choroby. Pomimo swojego rzadkiego występowania choroba wymaga czujności i szczególnej uwagi ze strony klinicysty, ponieważ dotyczy stosunkowo młodych pacjentów (w mojej obserwacji 35-55 lat), rokowanie nie jest dobre, a dodatkowo obarczone ryzykiem wystąpienia nowotworu (ryzyko 3-krotnie większe w porównaniu do odpowiedniej grupy wiekowej w zdrowej populacji). Nienowotworowa limfoproliferacja nie stanowi zwykle istotnego problemu klinicznego (uogólnione niedające klinicznych objawów powiększenie węzłów chłonnych), jest natomiast celem diagnostyki, wykonania biopsji węzła i umożliwia postawienie rozpoznania. Z punktu widzenia klinicysty istotnym problemem pacjentów (często młodych, aktywnych zawodowo) jest zespół objawów zależnych od cytokin, w tym związany z IL6/TNF zespół patologicznego zmęczenia, brak apetytu, gorączki, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, niedokrwistość (odbiciem nadmiernej aktywności cytokin są łatwo dostępne w badaniach krwi parametry zapalne, w tym CRP, co ułatwia proces śledzenia odpowiedzi na leczenie). Zastosowanie terapii celowanej jaką jest siltuximab pozwala na złagodzenie objawów związanych z chorobą, a w niektórych przypadkach daje spektakularną poprawę, ustąpienie objawów i możliwość powrotu do normalnego funkcjonowania, w tym podjęcia pełnej aktywności zawodowej. Siltuximab został zarejestrowany do leczenia iMCD na podstawie randomizowanego badania fazy 2, w którym porównano siltuximab vs placebo/najlepsze leczenie wspomagające. W ramieniu z siltuximabem uzyskano</p>

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

	<p>34% remisji (regresja zmian węzłowych) vs 0% grupa placebo, jednak klinicznie-praktycznie warto zwrócić uwagę na fakt, że w grupie leczonej siltuximabem uzyskano ustąpienie objawów ogólnych u 57% pacjentów, u 61% uzyskano wzrost HGB do wartości 15 g/dl, aż u 31% odstawiono sterydy (skuteczne ale związane z całą pulą nieuniknionych objawów niepożądanych), wszystko to prawdopodobnie przełożyło się na istotną poprawę jakości życia tej grupy pacjentów. Moje doświadczenie oparte jest na grupie pacjentów, u których zastosowano siltuximab w ramach wczesnego dostępu, a następnie kontynuowano w ramach RDTL. Doświadczenia kilku polskich ośrodków zostały zebrane i opublikowane w tym roku: Ostrowska B, Szymczyk A, Olszewska-Szopa M et al. Efficacy of siltuximab in the treatment of idiopathic multicentric castelman disease, the first Polish, real-world experience with long-term observation. Leuk Lymphoma. 2021 Jun 23:1-4. doi: 10.1080/10428194.2021.1941926. Epub ahead of print. PMID: 34159888. Obserwacje z 3 polskich ośrodków potwierdzają skuteczność leku, w grupie 11 pacjentów odsetek obiektywnych odpowiedzi (całkowite/częściowe remisje) wyniósł 72%, 36% pacjentów uzyskało długotrwałą korzyść i kontynuowało lek od 44 do 65 miesięcy (w tej grupie podano od 54 do 79 cykli/dane z dnia publikacji). Tolerancja leku była bardzo dobra, nie obserwowano istotnych powikłań. W mojej opinii dostępność do leku stanowi bardzo ważny element w leczeniu tej niewielkiej grupy pacjentów, który umożliwia pacjentom znakomitą poprawę jakości życia, normalne codzienne funkcjonowanie i co bardzo istotne pozwala uniknąć innych suboptymalnych terapii, w tym sterydoterapii, leków immunomodulujących (ryzyko zakrzepicy) lub chemioterapii.</p>

* 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,	Uwagi

wykresu, strony)	

* 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.