

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.46.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”

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 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: Anna Protas

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości~~

~~dotyczącego:~~

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

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 2022 r., poz. 463 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 2021, poz. 1285 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 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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.

.....

.....

.....

.....

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																		
<p>Rozdz. 4.1.3.2 str. 40, tabela 15</p> <p>Ocena jakości badań</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: „Wnioskodawca ryzyko błędów dla większości domen w badaniach RCT ocenił na niski, jedynie z wyjątkiem ryzyka wynikającego z brakiem zaślepienia badaczy i uczestników określił na niejasne. Analitycy Agencji ryzyko to ocenili jako wysokie”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Autorzy analiz Wnioskodawcy wskazują, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” jest niejednoznaczne z uwagi na brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group</i>, IMWG) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS).</p> <p>Prezentowana w analizach Wnioskodawcy ocena ryzyka błędu badań tj. np. CASTOR, OPTIMISMM we wskazanej domenie jest zgodna z oceną prezentowaną w innych AWA (AWA nr OT.4331.12.2018 dla leku Darzalex⁶; AWA nr OT.4231.4.2021 dla Imnovid⁷):</p> <ul style="list-style-type: none"> AWA nr OT.4331.12.2018: <table border="1" data-bbox="509 940 1084 1115"> <caption>Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)</caption> <thead> <tr> <th></th> <th>CASTOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomizacja</td> <td>Niskie ryzyko</td> </tr> <tr> <td>Utrzymanie kodu randomizacji</td> <td>Niskie ryzyko</td> </tr> <tr> <td>Zaślepienie badaczy i pacjentów</td> <td>Niejednoznaczne</td> </tr> <tr> <td>Zaślepienie osony efektów</td> <td>Niskie ryzyko</td> </tr> <tr> <td>Niekompletne wyniki</td> <td>Niskie ryzyko</td> </tr> <tr> <td>Selektywne raportowanie</td> <td>Niskie ryzyko</td> </tr> <tr> <td>Inne czynniki</td> <td>Niskie ryzyko</td> </tr> <tr> <td>Ogólne ryzyko błędu</td> <td>Niskie ryzyko</td> </tr> </tbody> </table> AWA nr OT.4231.4.2021: „Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane zarówno badanie OPTIMISMM, jak i CASTOR charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów”, w której ryzyko błędu systematycznego jest nieznanne ze względu na otwarty charakter badań. Jednakże zarówno w badaniu OPTIMISMM jak i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG. Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.” <p>Ponadto, brak zaślepienia w przypadku prowadzenia badań onkologicznych jest sytuacją powszechną, szczególnie w przypadku mocno zaawansowanej populacji RRMM, która ma miejsce w tym przypadku. Zastosowanie zaślepienia w ww. badaniach byłoby nieetyczne i nie jest stosowane w badaniach klinicznych.</p>		CASTOR	Randomizacja	Niskie ryzyko	Utrzymanie kodu randomizacji	Niskie ryzyko	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Zaślepienie osony efektów	Niskie ryzyko	Niekompletne wyniki	Niskie ryzyko	Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	Inne czynniki	Niskie ryzyko	Ogólne ryzyko błędu	Niskie ryzyko
	CASTOR																		
Randomizacja	Niskie ryzyko																		
Utrzymanie kodu randomizacji	Niskie ryzyko																		
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne																		
Zaślepienie osony efektów	Niskie ryzyko																		
Niekompletne wyniki	Niskie ryzyko																		
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko																		
Inne czynniki	Niskie ryzyko																		
Ogólne ryzyko błędu	Niskie ryzyko																		
<p>Rozdz. 4.1.4 Str. 44</p> <p>Parametr NNH</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: „w AKL wnioskodawcy w tabeli nr 19. błędnie wskazano, iż oszacowany parametr to NNH, zamiast NNT”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>W tabeli wystąpił błąd edytorski. Należy jednak zauważyć, iż pod tabelą 19 przedstawiono prawidłowo, iż oszacowany parametr dotyczy NNT:</p> <p>„Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 63), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu leczenia uda się uniknąć jednego przypadku TEAEs prowadzącego do definitywnego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.”</p>																		

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7300-36-2021-zlc>

<p>Rozdz. 5.3.4 str 72</p> <p>Rozdz. 6.3. Tabela 46 str 77</p> <p>Rozdz. 6.3.1. str 78</p> <p>Rozdz. 5.4 str 73</p> <p>Rozdz. 5.1.2 str 59/60</p> <p>Rozdz. 5.3.1 str 71</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej założył spadek cen wybranych leków w związku z potencjalną dostępnością produktów generycznych w przyszłości, oszacowanego na podstawie charakterystyki kształtowania się cen leków w programie lekowym B.54. W ramach niniejszej AWA wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przedstawiono jako analizę wrażliwości, natomiast wyniki nieuwzględniające spadku cen przedstawiono jako analizę podstawową (szczegóły w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA).”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Dotychczasowe kształtowanie się cen leków w programie lekowym dla szpiczaka plazmocytoowego, dla których dostępne są produkty generyczne wskazuje, że założenie spadku cen wybranych leków w związku z potencjalną dostępnością produktów generycznych w przyszłości jest zasadne i bardziej prawdopodobne, niż przyjęcie braku spadku cen.</p> <p>Zgodnie z aktualnymi danymi NFZ zawartymi w Komunikacie dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (za okres od stycznia 2018 r. do września 2022 r.) redukcja kosztu jednostkowego lenalidomidu w stosunku do ostatniego miesiąca bez dostępności produktów generycznych wynosi 79,1% (w analizach wnioskodawcy uwzględniono spadek na dzień złożenia wniosku, który wyniósł 76,1%). Z kolei zgodnie z analizą przedstawioną w analizie ekonomicznej wnioskodawcy analogiczna redukcja dla bortezomibu wyniosła 70,1% po roku, 87,9% po dwóch latach oraz 93,4% po pięciu latach od ostatniego miesiąca bez dostępności produktów generycznych.</p> <p>Zgodnie z powyższym mniej prawdopodobny wariant z brakiem spadku cen w analizach wnioskodawcy został uwzględniony jako scenariusz alternatywny.</p>
<p>Rozdz. 6.3. Tabela 46 str 77</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?” „NIE” „W ramach zmian w strukturze analizowanego rynku leków uwzględniono szerszy zakres komparatorów niż w AKL oraz AE. W szczególności wątpliwości wobec schematów Rd oraz Pd [...]”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Schematy Rd oraz Pd nie stanowią komparatorów dla IzaKd zarówno w analizie klinicznej, ekonomicznej, jak i wpływu na budżet, mn. z uwagi na fakt, że schemat IzaKd nie przejmując udziałów w rynku od schematu Pd, natomiast przejście od schematu Rd jest minimalne i wynosi mniej niż █████ (ma miejsce jedynie w drugiej linii, gdzie wynosi █████). Podejście to jest zgodne z opinią polskich ekspertów klinicznych, którzy oszacowali odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami w scenariuszach bez i z refundacją izatuksymabu, przedstawione w analizie wpływu na budżet na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego.</p> <p>W analizie wpływu na budżet zaprezentowano całkowite roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, nie ograniczając się wyłącznie do interwencji i komparatorów, dlatego w kalkulacjach zostały uwzględnione również schematy Rd, Pd, IRd, KRd oraz kategoria „pozostałe”.</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁸

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

⁸ 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

* 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.

