

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI  
 2019-03-24  
 Sekretariat  
 lp. z kontr.wpl. ....  
 liczba zał. ....  
 4877

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.16.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) w programie lekowym: „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”.

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. Przeskok 2, 00-032 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 AOTMiT<sup>2</sup>.

**1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Natasa Zibelnik.....

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

Produktu leczniczego **Qarziba (dinutuksymab beta)** we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „**Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)**”

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> 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 pożyciu<sup>5</sup>:

**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.*

.....

.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić



Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Melania Zibek

19/06/2019

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

Melania Zibek

19/06/2019

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 40 (Ograniczenia badania z randomizacją APN311- 301/302, rozdział 4.1.3.2)	<p><u>Dotyczy ograniczenia badania z randomizacją APN311-301/302: „badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych oraz raportu dostarczonego przez Zamawiającego”.</u></p> <p>Podczas aktualizacji Analizy klinicznej, przeprowadzonej w maju 2019 roku, zidentyfikowano i opisano pełnotekstową publikację do włączonego randomizowanego badania klinicznego APN311-301/302, zawierającą najnowsze wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa Ladenstein i wsp. 2018 [referencja nr 9].</p>
Str. 53 (Komentarz Agencji, rozdział 4.3) i str. 86 (Kluczowe informacje i wnioski, rozdział 11).	<p><u>Dotyczy fragmentu: „Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących dinutuksymab beta z izotretynoiną w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka i z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym”</u></p> <p>W badaniu APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN), początkowo, w fazie podtrzymującej 301, porównywano zastosowanie dinutuksymabu beta (ch14.18/CHO) wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Po opublikowaniu wyników badania Yu i wsp. 2010, wskazujących na istotny, korzystny wpływ na przeżycie pacjentów z neuroblastomą terapii dinutuksymabem (ch14.18) stosowanym z IL-2, GM-CSF (czynnikiem stymulującym rozrost kolonii granulocytów i monocytów) oraz kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do terapii samym kwasem 13-cis-retinowym, uznano za nieetyczne pozbawienie chorych dostępu do immunoterapii, w związku z czym przearanżowano protokół badania HR-NBL-1/SIOPEN i w fazie podtrzymującej 302 finalnie oceniano efekty dodania IL-2 do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym.</p> <p>Wstępne wyniki z fazy 301 badania APN311-301/302 (porównanie dinutuksymabu beta wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego) dostępne jedynie dla 25 pacjentów (populacja FAS) przed zmianą protokołu, przedstawiono w zaktualizowanej wersji Analizy klinicznej, w Rozdziale 5.1.1. Należy przy tym zaznaczyć, że z uwagi na niewielkie liczebności pacjentów, sformułowanie jednoznacznych wniosków nie było w pełni możliwe.</p>
Str. 74-75 („Komentarz Agencji”) i str. 77 (rozdział 6.3.1.)	<p><u>Dotyczy liczby chorych aktualnie stosujących wnioskowaną technologię w ramach procedury RDTL</u></p> <p>W momencie przeprowadzenia analizy wpływu na budżet nie dysponowano informacjami na temat rzeczywistej liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w ramach procedury RDTL. Niemniej jednak aktualne dane NFZ przytaczane przez Agencję („16 pacjentów od 2018 roku”) świadczą o tym, że dodatkowe nakłady finansowe raportowane w analizie wpływu na budżet powinny być o około połowę niższe, gdyż w „scenariuszu istniejącym” powinien pojawić się koszt wnioskowanej technologii finansowanej w ramach procedury RDTL u około 16 chorych rocznie.</p>
str. 77 (rozdział 6.3.1.)	<p><u>Dotyczy liczebności populacji chorych określonej na podstawie opinii eksperta.</u></p> <p>Z uwagi na ograniczenia związane z uwzględnieniem opinii ekspertów klinicznych przy ocenie danych epidemiologicznych, w analizach uwzględniono pełny zakres zmienności wskazany przez eksperta. Skutkiem tego, uwzględniono liczebność</p>

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 40 (Ograniczenia badania z randomizacją APN311- 301/302, rozdział 4.1.3.2)	<p><u>Dotyczy ograniczenia badania z randomizacją APN311-301/302: „badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych oraz raportu dostarczonego przez Zamawiającego”.</u></p> <p>Podczas aktualizacji Analizy klinicznej, przeprowadzonej w maju 2019 roku, zidentyfikowano i opisano pełnotekstową publikację do włączonego randomizowanego badania klinicznego APN311-301/302, zawierającą najnowsze wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa Ladenstein i wsp. 2018 [referencja nr 9].</p>
Str. 53 (Komentarz Agencji, rozdział 4.3) i str. 86 (Kluczowe informacje i wnioski, rozdział 11).	<p><u>Dotyczy fragmentu: „Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących dinutuksymab beta z izotretynoindą w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka i z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym”</u></p> <p>W badaniu APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN), początkowo, w fazie podtrzymującej 301, porównywano zastosowanie dinutuksymabu beta (ch14.18/CHO) wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Po opublikowaniu wyników badania Yu i wsp. 2010, wskazujących na istotny, korzystny wpływ na przeżycie pacjentów z neuroblastomą terapii dinutuksymabem (ch14.18) stosowanym z IL-2, GM-CSF (czynnikiem stymulującym rozrost kolonii granulocytów i monocytów) oraz kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do terapii samym kwasem 13-cis-retinowym, uznano za nieetyczne pozbawienie chorych dostępu do immunoterapii, w związku z czym przearanżowano protokół badania HR-NBL-1/SIOPEN i w fazie podtrzymującej 302 finalnie oceniano efekty dodania IL-2 do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym.</p> <p>Wstępne wyniki z fazy 301 badania APN311-301/302 (porównanie dinutuksymabu beta wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego) dostępne jedynie dla 25 pacjentów (populacja FAS) przed zmianą protokołu, przedstawiono w zaktualizowanej wersji Analizy klinicznej, w Rozdziale 5.1.1. Należy przy tym zaznaczyć, że z uwagi na niewielkie liczebności pacjentów, sformułowanie jednoznacznych wniosków nie było w pełni możliwe.</p>
Str. 74-75 („Komentarz Agencji”) i str. 77 (rozdział 6.3.1.)	<p><u>Dotyczy liczby chorych aktualnie stosujących wnioskowaną technologię w ramach procedury RDTL</u></p> <p>W momencie przeprowadzenia analizy wpływu na budżet nie dysponowano informacjami na temat rzeczywistej liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w ramach procedury RDTL. Niemniej jednak aktualne dane NFZ przytaczane przez Agencję („16 pacjentów od 2018 roku”) świadczą o tym, że dodatkowe nakłady finansowe raportowane w analizie wpływu na budżet powinny być o około połowę niższe, gdyż w „scenariuszu istniejącym” powinien pojawić się koszt wnioskowanej technologii finansowanej w ramach procedury RDTL u około 16 chorych rocznie.</p>
str. 77 (rozdział 6.3.1.)	<p><u>Dotyczy liczebności populacji chorych określonej na podstawie opinii eksperta.</u></p> <p>Z uwagi na ograniczenia związane z uwzględnieniem opinii ekspertów klinicznych przy ocenie danych epidemiologicznych, w analizach uwzględniono pełny zakres zmienności wskazany przez eksperta. Skutkiem tego, uwzględniono liczebność</p>





	<p>populacji chorych „FL” wynoszącą od 15 do 25 chorych na rok w miejsce wartości wskazanych przez eksperta (15 i 20-25). Co więcej, uwzględnienie wyłącznie liczebności przyszłej, oczekiwanej przez eksperta (20-25) w większym stopniu odstawałoby od danych epidemiologicznych, które zostały uwzględnione w analizie wrażliwości (13 pacjentów „FL”).</p> <p>Na uwagę zasługują, że liczebność populacji docelowej uwzględniona w <b>wariancie prawdopodobnym analizy podstawowej (33 pacjentów rocznie stosujących wnioskowaną technologię, w tym 20 „FL” i 13 „R/R”)</b> odzwierciedla liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii przedstawioną przez ekspertów klinicznych w tabeli 13. AWA.</p> <p>Eksperti wskazują, że wnioskowaną technologię stosować będzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „5-6 dzieci na rok” (Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak);</li> <li>• „Około 50% z 60-70” (Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński), co daje <b>30-35 pacjentów</b> rocznie;</li> <li>• „30% z 70” (Prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz), co daje około 21 pacjentów;</li> </ul> <p>Wg AOTMiT „szacunki ekspertów ankietowanych przez Agencję są zbliżone do założeń wnioskodawcy i mieszczą się w wariancie maksymalnym niniejszej analizy”.</p>
--	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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.

<sup>6</sup> 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.)



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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

