

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.33.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib): w ramach programu lekowego: „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 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 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! Założone 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:**

.....

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

.....

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

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

**dotyczącego:**

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....

<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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> 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 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 wiąże 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.

Jestem pracownikiem firmy Telesta Pharma sp. z o.o.  
Kolejny miesiąc pracy z innymi osobami.

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

.....  
.....  
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

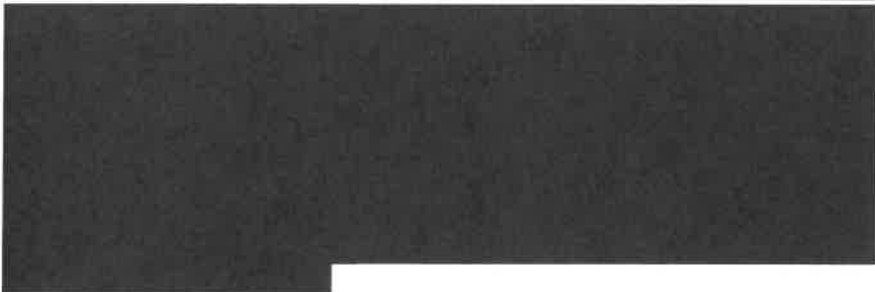

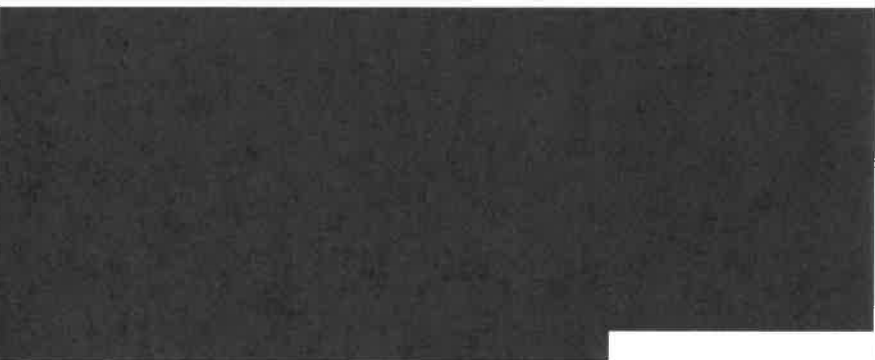
16.09.'17 Dorothea Deleznick

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**

16.09.'17 Dorothea Deleznick

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.1.2.3, str. 13-14	 <p data-bbox="443 757 1321 887"><b>Odpowiedź:</b> Zaproponowany mechanizm RSS gwarantuje zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego, co ma szczególne znaczenie biorąc pod uwagę uwagi AOTMiT w odniesieniu do wielkości wpływu na budżet, związanego z refundacją terapii icksazomibem.</p>   <p data-bbox="443 1429 1321 1559">Co więcej, kryteria włączenia i wykluczenia z badania TOURMALINE-MM1 pozwalają przypuszczać, że do badania nie włączano pacjentów w trakcie leczenia schematem Rd (do kwestii tej odniesiono się również w dalszej części niniejszego dokumentu).</p>
Rozdz. 12, str. 74, Tabela 39	<p data-bbox="443 1585 1321 1715"><b>AWA:</b> „Nie mniej jednak nie odniósł się, w jaki sposób oporność będzie weryfikowana przy kwalifikacji do PL. Wnioskodawca nie odniósł się do pytania dotyczącego weryfikacji oporności u pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali lenalidomidu.”</p> <p data-bbox="443 1727 1321 1827"><b>Odpowiedź:</b> „brak oporności na lenalidomid” będzie weryfikowana na podstawie oceny wystąpienia progresji choroby w czasie leczenia lenalidomidem.</p>

	<p>Brak oporności na lenalidomid, definiowane jako <u>brak wystąpienia progresji choroby w czasie leczenia lenalidomidem lub w ciągu 60 dni po ostatniej dawce przyjętej terapii.</u></p> <p>Należy zauważyć, iż np. w programie B.54 powyższa ocena ma miejsce:</p> <p><b>„Kryteria zakończenia udziału w programie: progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia, gdzie cykl leczenia wynosi 28 dni”.</b></p> <p>A zatem, przy kwalifikacji do PL lekarz powinien dysponować wiedzą w zakresie stwierdzonej oporności lub jej braku na leczenie lenalidomidem.</p> <p>W badaniu TOURMALINE-MM1 progresja choroby definiowana była zgodnie z kryteriami IMWG 2011, które przytoczono również w Analizie Weryfikacyjnej na stronie 14.</p> <p>Natomiast w przypadku drugiej części pytania, słusznym podejściem wydaje się być interpretacja, polegająca na założeniu, iż pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali lenalidomidu należy traktować jako pacjentów, u których nie stwierdzono oporności na lenalidomid, ponieważ wcześniej nie przyjmowali takiego leczenia, a tym samym nie mieli stwierdzonej progresji choroby.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1 str. 49-50</p>	<p><b>AWA:</b> „Komentarz analityka Agencji (...)</p> <p><i>Z drugiej strony ograniczenie liczby cykli Ixa-RD do 24 cykli w dożywnym horyzoncie czasowym powoduje ograniczenie kosztów w ramieniu interwencji przy równoczesnym braku takiego ograniczenia w ramieniu komparatora. Wnioskodawca wskazuje (AE wnioskodawcy, s.17), że powyższe ograniczenie czasu leczenia wynika z zapisów ocenianego programu lekowego oraz ChPL Ninlaro, przy czym ani wnioskowany program lekowy, ani ChPL Ninlaro nie ograniczają stosowania schematu Ixa-RD do 24 cykli (patrz: rozdz. 5.1.2), zatem istnieje możliwość kontynuowania leczenia schematem Ixa-RD po 24 cyklach leczenia.”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dla iksazomibu leczenie powinno być prowadzone w oparciu o aktualną <b>Charakterystyką Produktu Leczniczego:</b> „Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być <b>indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone</b>”.</p> <p>Wobec powyższego w modelu przyjęto, że leczenie protokołem Ixa-RD trwać może maksymalnie <b>24 cykle</b>, biorąc pod uwagę istnienie jedynie ograniczonych dowodów naukowych dla bezpieczeństwa terapii po upływie omawianego okresu. Obecnie trudno wnioskować na ile</p>

	<p>w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce lekarze będą decydować się na znaczące przedłużanie terapii ponad zalecane 24 cykle.</p> <p>Ponadto, zgodnie z przedstawionymi w AWA danymi NFZ ograniczenie liczby cykli RD do maksymalnie 52 (maksymalny czas leczenia w okresie 2015-2018) nie zmienia wnioskowania: stosowanie lxa-RD w wariantcie uwzględniającym RSS <b>jest kosztowo efektywne</b> (tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekracza ustawowej wysokości progu opłacalności (139 953 zł/QALY).</p> <p>Podsumowując, przyjęte założenia dla maksymalnej liczby cykli lxa-RD wynikają z ograniczonej dostępności dowodów naukowych i pozostają zgodne z dokumentami rejestracyjnymi iksazomibu, natomiast skrócenie liczby cykli komparatora w oparciu o dane odzwierciedlające polską praktykę kliniczną nie wpływa na wnioskowanie (lxa-RD pozostaje leczeniem kosztowo-efektywnym w wariantcie z RSS).</p>
<p>Rozdz. 6.3 str. 58, Tabela 31</p>	<p><b>AWA:</b> <i>„Nie uzasadniono wyczerpująco, dlaczego w wariantcie podstawowym do leczenia iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem będą kwalifikować się tylko nowi pacjenci z subpopulacji kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem, a nie będą kwalifikować się pacjenci leczeni lenalidomidem w momencie objęcia refundacją iksazomibu. Szerszą populację obejmująca zarówno nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia protokołem RD, jak i leczonych RD w chwili objęcia refundacją iksazomibu przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (rozdz. 6.3.2 AWA).”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>Suplement do publikacji <i>Moreau 2016</i> szczegółowo określa kryteria włączenia i wykluczenia z badania, m.in. to, że pacjenci otrzymali wcześniej od 1 do 3 linii leczenia (ang. <i>who had received 1–3 prior lines of therapy</i>). Oznacza to, że jeśli chorzy leczeni byli wcześniej lenalidomidem, to miało to miejsce przed włączeniem do badania. Znajduje to również potwierdzenie w określeniu kryterium oporności na lenalidomid, które zakłada, że ma ona miejsce w przypadku progresji w trakcie leczenia lub w czasie 60 dni po podaniu ostatniej dawki. Należy więc przypuszczać, że okres wymycia (<i>wash-out</i>) wynosił co najmniej 60 dni.</p> <p>Ponadto, włączenie pacjentów już leczonych lenalidomidem powodowałoby trudności związane z liczeniem cykli, oceną zdarzeń niepożądanych, jakości życia etc.</p> <p>Obliczenia w analizie wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o modelowanie wyników zdrowotnych oraz kosztów. Modelowanie oparto na wynikach badania klinicznego, w ramach którego – jak opisano to we wcześniejszych akapitach – jeśli chorzy leczeni byli wcześniej lenalidomidem, to miało to miejsce przed włączeniem do badania. Uwzględnienie sytuacji, w której w trakcie terapii RD pacjent przechodziłby na terapię lxa-RD, nie jest zatem możliwe w zakresie wiarygodnego modelowania. Przypisanie całego wynikającego z modelowania przebiegu leczenia stanowiłoby znaczące</p>

	<p>zawyżenie kosztów, gdyż pacjentom, którzy przyjmowaliby RD np. jeden miesiąc albo jeden rok przypisany zostałby identyczny koszt całej terapii Ixa-RD. Należy oczekiwać, że wyniki zdrowotne, a co za tym idzie również koszty wynikające ze stosowania Ixa-RD, byłyby różne w zależności od wcześniejszej długości terapii RD.</p> <p>Jednocześnie wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMIT i biorąc pod uwagę czysto teoretyczną możliwość zakwalifikowania na leczenie iksazomibem pacjentów już leczonych RD w ramach uzupełnienia do uwag o niespełnieniu wymagań minimalnych przedstawiono oszacowania uwzględniające takie postępowanie.</p> <p>Scenariusz, w którym do leczenia iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem byłoby kwalifikowani pacjenci leczeni lenalidomidem w momencie objęcia refundacją iksazomibu, zakładał natychmiastowe przejście pacjentów z RD, [REDACTED] na terapię Ixa-RD.</p> <p>W realnej praktyce klinicznej należałoby spodziewać się ewentualnego stopniowego przechodzenia na Ixa-RD, tj. w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy jedynie część pacjentów obecnie leczonych RD przejdzie na terapię Ixa-RD, w przypadku wystąpienia progresji choroby bądź oporności na leczenie.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

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

### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

<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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)


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

#### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<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.

#### **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.