

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.55.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”

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 przelać 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 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:

Sebastian Bojków

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 11510 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- 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:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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.

Dyrektor ds. Refundacji i Polityki Cenowej, Novartis Onkologia

.....

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

.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.1.2.3, str. 13, akapit 2	<p>Dotyczy: Analiza wnioskodawcy: kliniczna i ekonomiczna obejmują populację węższą niż wskazana w zapisach uzgodnionego programu lekowego.</p> <p><u>Definicja populacji docelowej zawarta w analizie klinicznej:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną mastocytozą układową (AdvSM) w tym: agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN), białaczką mastocytarną (MCL).</p> <p><u>Definicja populacji docelowej zawarta w analizie ekonomicznej:</u> pacjenci z zaawansowaną układową mastocytozą, co obejmuje pacjentów z następującymi podtypami: agresywna mastocytoza układowa (ASM), mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN), białaczka mastocytarna (MCL).</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego:</u> 1) rozpoznana agresywna mastocytoza układowa (ASM), mastocytoza układowa z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczka mastocytarna (MCL) (...)</p> <p>Mając na uwadze powyższe, należy zwrócić uwagę, iż w ramach analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej <u>uwzględniono populację tożsamą</u> do populacji zapisanej w programie lekowym. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż w tabeli nr 12 (str. 22) AWA stwierdzono, iż „populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada populacji wnioskowanej”.</p>
Rozdz. 3.3, str. 16	<p>Dotyczy: Liczebność populacji według eksperta klinicznego.</p> <p>Szacunki liczebności populacji (1000 pacjentów) przedstawione przez jednego z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych (dr n.med. W. Homendę) wydają się znacznie zawyżone. Przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej dane NFZ wskazują, iż w 2018 r. odnotowano w systemie 21 pacjentów z rozpoznaniem C94.3 (białaczka z komórek tucznych) lub C96.2 (guz złośliwy z komórek tucznych) oraz 22 pacjentów z rozpoznaniem D47.9 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony). Ponadto, z danych przedstawionych przez drugiego z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych (prof. Lewandowskiego) wynika, iż liczba chorych w Polsce wynosi 19-20 przypadków na rok. Populacja na poziomie 1000 pacjentów odbiega również znacznie od szacunków opartych na dostępnych europejskich danych epidemiologicznych (wariant ten przedstawiono jako wariant maksymalny BIA wnioskodawcy).</p>
Rozdz. 4.1.4, str. 31 Rozdz. 4.2.1.1, str. 31	<p>Dotyczy: W ramach przeprowadzonej weryfikacji zidentyfikowano liczne błędy w obliczeniach i/lub ekstrakcji danych, które skorygowano.</p> <p>Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik z publikacji źródłowej lub oszacowany przez analityka Agencji.</p> <p>Po dokładnym przeanalizowaniu danych przedstawionych przez Analityków Agencji w ramach Analizy Weryfikacyjnej oraz danych w Analizie Wnioskodawcy wydaje się, iż wskazane w komentarzu rozbieżności dotyczą przede wszystkim badania Gotlib 2016.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż dane zaprezentowane w Analizie Wnioskodawcy zostały zaczerpnięte z dokumentów FDA i EMA (na co dokładnie wskazują odnośniki bibliograficzne umieszczone w tabelach, oraz sam opis badania), zaś Analitycy Agencji zaprezentowali dane z publikacji głównej (Gotlib 2016; N Engl J Med 2016; 374:2530-2541). Różnica pomiędzy dokumentami źródłowymi jest przy tym znacząca, szczególnie mając na uwadze iż badanie to jest w toku. W publikacji głównej (Gotlib 2016) data odcięcia danych to 01.07.2013 r. zaś w dokumentach FDA i EMA (data publikacji 2017r.) zaprezentowano dane dojrzalsze, z datą odcięcia: 01.12.2014 r. Wiarygodność danych prezentowanych w dokumentach rejestracyjnych EMA i FDA należy przy tym uznać za bardzo wysoką. Nie jest w związku z tym jasne, dlaczego w AWA w części dotyczącej oceny skuteczności przedmiotowej interwencji zrezygnowano z przedstawienia danych pełniejszych, zaś uwzględniono je wyłącznie w ocenie bezpieczeństwa.</p>

Rozdz. 5.2.2., str. 45	<p>Dotyczy: W związku z nieodnalezieniem w ramach analizy klinicznej badań pozwalających na wykazanie wyższości leku nad komparatorem, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.</p> <p>Należy zwrócić uwagę na fakt, iż analizowana w ramach raportu jednostka chorobowa, co zostało potwierdzone przez Analityków Agencji, „cechuje się szybką śmiertelnością w przypadku niektórych podtypów choroby. W związku z tym, przeprowadzenie długoterminowych badań randomizowanych z grupą kontrolną jest wysoce utrudnione z etycznego punktu widzenia. Zaznacza się, że istnieją dowody o niższej randze metodologicznej, polegające na porównaniu danych historycznych z rzeczywistością lub kliniczną skutecznością midostauryny, wskazujące, że powoduje ona redukcję śmiertelności.”</p> <p>Mając na uwadze powyższe należy zaznaczyć, iż w przypadku chorób rzadkich cechujących się dużą śmiertelnością i szybkim postępem, stosowanie art. 13 ustawy o refundacji wydaje się dyskusyjne. Z etycznego punktu widzenia, <u>nie jest bowiem możliwe przeprowadzenie badań randomizowanych potwierdzających wyższą skuteczność ocenianego leku nad komparatorami.</u> W takim przypadku wykorzystuje się badania o niższej randze metodologicznej. <u>Wykorzystane w ramach analizy klinicznej badania wykazały wyższą skuteczność midostauryny nad komparatorami w analizowanym wskazaniu.</u></p>
Rozdz. 6.3.3., str. 57	<p>Dotyczy: Obliczenia własne Agencji</p> <p>Przedstawione w wymienionym rozdziale, obliczone przez Agencję, wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniają liczebność populacji docelowej wskazanej przez dr n.med. W. Homendę, których niepewność oraz niezgodność z dostępnymi danymi NFZ została wykazana w odpowiedzi do rozdziału 3.3 (powyżej).</p> <p>Należy zaznaczyć, iż liczebność populacji przyjęta w analizie podstawowej BIA wnioskodawcy jest zdecydowanie bliższa realnym danym NFZ oraz oszacowaniom przedstawionym przez prof. Lewandowskiego. Dziwi zatem fakt, iż Agencja uwzględniła w swoich oszacowaniach dane kilkudziesięciokrotnie wyższe niż wynika to z danych płatnika publicznego. W świetle dostępnych danych, oszacowany przez Agencję scenariusz wydatków płatnika publicznego należy uznać za nierealny.</p>

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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

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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

* 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.

