

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.4.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”

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 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:

.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”

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 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.)

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 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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
Rozdział 3.3., Tabela 9, Str. 18 oraz Rozdział 6.3, Tabela 47, str. 72	<p>Uwaga: <i>„Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C92.0 na podstawie danych NFZ”.</i></p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z danymi NFZ wskazano, iż populacja pacjentów ≥ 15 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa) wynosi ok. 157 tys., 166 tys. i 218 tys. odpowiednio w latach 2016 – 2018. Niemniej w opracowaniu Agencji Nr: OT.422.11.2019, dotyczącym zasadności finansowania ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) z dnia 20.02.2019 r. wskazano, iż <i>„zgodnie z danymi NFZ w latach 2016-2018 populacja pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD10: C92.0 wynosi ok. 3,5 tys. osób rocznie”.</i> Z uwagi na zaobserwowane rozbieżności konieczna wydaje się weryfikacja, czy dane NFZ przytoczone w niniejszej Analizie Weryfikacyjnej w rzeczywistości odnoszą się do chorych z rozpoznaniem ICD10: C92.0.</p>
Rozdział 4.1.3.2, str. 35	<p>Uwaga: <i>„Jak zwrócił uwagę wnioskodawca, w badaniu ALFA-0701 wyniki prezentowano z wyodrębnieniem ze względu na ryzyko AML, mierzone za pomocą różnych klasyfikacji. Jednak nie tylko ChPL Mylotarg, ale i proponowany program lekowy nie precyzuje, za pomocą jakiej klasyfikacji ryzyko cytogenetyczne ma być określone”.</i></p> <p>Odpowiedź: Brak sprecyzowanych kryteriów, za pomocą jakiej klasyfikacji powinno być oceniane ryzyko cytogenetyczne sprawia, że zapisy programu lekowego umożliwiają stosowanie klasyfikacji używanej w danym momencie w praktyce klinicznej. Klasyfikacje z czasem są modyfikowane i taki szeroki zapis sprawia, iż nie są konieczne modyfikacje w zapisach programu lekowego w warunkach zmieniającej się praktyki klinicznej.</p>
Rozdział 5.1.1, str. 52	<p>Uwaga: <i>„Dodatkowo niepoprawny wydaje się opis założenia przyjętego w modelu ekonomicznym odnośnie przeżycia pacjentów po wykonanym HSCT: „(...) przeżycie po HSCT nie jest zależne od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie przed wykonaniem zabiegu (tj. na przeżycie nie ma wpływu, czy chorzy osiągnęli remisję czy zaobserwowano u nich nawrót bądź oporność na leczenie)”. Według opinii ekspertów przesłanych do AOTMiT „wynik HSCT silnie zależy od jakości odpowiedzi na leczenie przed przeszczepem. Im lepsza odpowiedź tym lepsze wyniki leczenia”.</i></p>

	<p>Odpowiedź: W modelowaniu ekonomicznym uwzględniono, że HSCT będzie możliwe do wykonania jedynie u chorych, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie (dla uwzględnionych w modelu linii leczenia – remisji, nawrotu lub oporności na leczenie po pierwszej linii). Przy czym, przyjęto także, że samo przeżycie po HSCT dla wszystkich chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (w postaci remisji CR lub CRp) nie różni się w zależności od stosowanej terapii, czy linii leczenia. Uwzględnione przeżycie po HSCT modelowane jest z uwzględnieniem zagregowanych danych na podstawie badania ALFA-0701. Przytoczony fragment Analizy ekonomicznej – „(...) przeżycie po HSCT nie jest zależne od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie przed wykonaniem zabiegu (tj. na przeżycie nie ma wpływu, czy chorzy osiągnęli remisję czy zaobserwowano u nich nawrót bądź oporność na leczenie)” odnosi się jedynie do linii leczenia, w której uzyskano odpowiedź na leczenie będącą kwalifikacją do HSCT, nie powodując sprzeczności z opinią ekspertów.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, str. 62</p>	<p>Uwaga: <i>„Odnalezione dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zaimplementowano przede wszystkim z raportu NICE TA399 dla azacytydyny oraz na podstawie licznych założeń własnych autorów modelu globalnego. W ten sposób nie podając materiałów źródłowych, autorzy modelu globalnego ustalili wartości użyteczności dla następujących stanów: HSCT; CR lub CRp - terapia konsolidująca; nawrót choroby - terapia ratunkowa; oporność na leczenie - terapia ratunkowa; oporność na leczenie - leczenie objawowe”.</i></p> <p>Odpowiedź: W trakcie prac nad modelowaniem zweryfikowano sposób wyboru użyteczności do modelowania globalnego dla leku Mylotarg®. Zgodnie z zapisem zamieszczonym w Analizie ekonomicznej (na stronie 58. opracowania), oszacowane wartości jakości życia zostały uwzględnione, przy argumentacji: „Ze względu na brak bezpośrednich pomiarów jakości życia w badaniu związanym ze skutecznością i bezpieczeństwem gemtuzumabu ozogamycyny model globalny uwzględnia wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych oraz obniżki użyteczności dla działań niepożądanych z raportu NICE TA399, dla azacytydyny, otrzymane drogą mapowania z formularza EQORTC QLQ-C30⁶ (ang. European Organization for Research of Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30 Items) z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w publikacji McKenzie i Van der Pol 2009”. Ponadto, w przypisie dolnym, na tej samej stronie zawarto informację o pochodzeniu danych uwzględnionych w raporcie NICE TA399 i wykorzystanych do mapowania użyteczności: „Dane zebrano bezpośrednio z badania klinicznego dla azacytydyny”. W raporcie</p>

⁶ Dane zebrano bezpośrednio z badania klinicznego dla azacytydyny.

	<p>NICE TA399 przedstawiono opis oszacowania jakości życia wspomnianym kwestionariuszem na podstawie badania klinicznego AZA-AML-001 (wykonane w populacji maksymalnie zbliżonej do wnioskowanej). Nadmienić również należy, że w wykonanym na potrzeby Analizy ekonomicznej przeglądzie do oceny jakości życia nie odnaleziono innych publikacji w skali EQ-5D w analizowanym wskazaniu, które można byłoby uwzględnić w ramach analizowanych w modelu stanów. Dobór użyteczności został zatem wykonany zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, str. 62</p>	<p>Uwaga: <i>„Dodatkowo w scenariuszu podstawowym przy szacowaniu prawdopodobieństwa otrzymania HSCT dla chorych po nawrocie, zamiast danych zagregowanych dla ramienia komparatora i interwencji, wykorzystano nieistotnie statystycznie różniące się wartości. Wariant zakładający wykorzystanie zagregowanego prawdopodobieństwa otrzymania HSCT dla chorych po nawrocie dla ramienia komparatora i interwencji testowano w scenariuszu 10. analizy wrażliwości”.</i></p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z ogólną oceną twórców modelu terapia z wykorzystaniem leku Mylotarg® nie powinna mieć wpływu na prawdopodobieństwo otrzymania HSCT u chorych po nawrocie. Ze względu jednak na fakt, iż chorzy mogli mieć nawrót w różnym czasie (a wpływ na to miało zastosowane wcześniej leczenie), tym samym także prawdopodobieństwo otrzymania HSCT mogło się różnić na przestrzeni rozpatrywanych kolejnych lat horyzontu analizy. Z uwagi na fakt, iż zastosowanie leku Mylotarg® opóźnia nawrót choroby (istotnie statystycznie), konsekwentnie ogólna liczba wykonanych HSCT powinna być niższa w ramieniu technologii wnioskowanej. W związku z powyższym, dla chorych po nawrocie, uwzględniono prawdopodobieństwa otrzymania HSCT na podstawie danych z badania ALFA-0701 z uwzględnieniem wartości dla oddzielnych ramion. Ponadto analitycy Agencji nie wskazali podstawy statystycznej, w oparciu o którą dokonano analizy istotności punktu końcowego odnoszącego się do prawdopodobieństwa HSCT u chorych po nawrocie. W raporcie Wnioskodawcy prawdopodobieństwa wykonania HSCT dla chorych po nawrocie oszacowano na podstawie danych dotyczących czasu od randomizacji do wykonania HSCT obserwowanych w badaniu ALFA-0701. Dla tego punktu końcowego nie dowiedziono braku istotności statystycznej pomiędzy obu porównywanymi ramionami (w odróżnieniu od częstości remisji w fazie indukcji leczenia, dla której to wykazanego braku istotności statystycznej nie można ekstrapolować na prawdopodobieństwo HSCT u chorych po nawrocie).</p>
<p>Rozdział 6.3, Tabela 47, str. 71</p>	<p>Uwaga: <i>„Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (indukcja + konsolidacja: AraC + DNR). Dodatkowo wyznaczono koszty terapii niewskazanych w analizie</i></p>

	<p>ekonomicznej (indukcja: AraC + DNR + CLA oraz konsolidacja: AraC; indukacja: AraC + DNR oraz konsolidacja: HiDAC z/bez mitoksantronu). Odnośnie powyższego założenia nie zamieszczono uzasadnienia w analizie wnioskodawcy”.</p> <p>Odpowiedź: Dodatkowe koszty terapii zostały oszacowane w celu uwzględnienia wszystkich komparatorów zgodnych z aktualną praktyką kliniczną, przedstawioną w Analizie problemu decyzyjnego. Takie podejście argumentowane jest zapisami Wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT: „Analiza wpływu na budżet opiera się na określeniu scenariusza istniejącego i scenariusza nowego. Scenariusz istniejący uwzględnia interwencje obecnie stosowane w danej populacji; scenariusz istniejący powinien pokrywać się z aktualną praktyką wskazaną w analizie problemu decyzyjnego...”. Na powyższym uzasadnieniu opiera się wybór komparatorów uwzględniony w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia Wnioskodawcy.</p>
--	---

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁷

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.

⁷ 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

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.

