

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.29.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Previmis (letermowir) w ramach programu lekowego: „Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”

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 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 Konflikty 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 Konflikty 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 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:

Dr n. med. Kazimierz Hałaburda, specjalista chorób wewnętrznych, hematologii i transplantologii klinicznej, Kierownik Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Previmis (letermowir) w ramach programu lekowego: „Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem

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.)

CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”Czego dotyczy DK1⁴:

- 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 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.

.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

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
Rozdz. 3.2. Str.14	„d) immunizacja bierna w postaci IgG - skuteczność porównywalna do farmakologicznej, jednak wysokie koszty” 1. jak dotychczas nie ma żadnych danych o skuteczności immunizacji biernej u chorych poddawanych alogenicznym transplantacjom komórek krwiotwórczych.
Rozdz. 3.2. Str.14	„Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru dożylnie lub wałgancyklowiru. Profilaktyka uniwersalna polega na włączeniu leczenia wszystkim biorcom z grupy ryzyka od momentu transplantacji (do 10 dnia), a profilaktyka wybiórcza, nazywana także leczeniem wyprzedzającym (<i>pre-emptive therapy, PET</i>), polega na monitorowaniu wirerii i włączeniu leczenia w momencie stwierdzenia replikacji wirusa CMV. Obie metody są skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV.” 1. Profilaktyka zakażenia CMV przy pomocy val- i gancyklowiru nie jest zalecana ze względu na toksyczność i mielosupresyjne działanie w/w leków. Stosuje się ją obecnie tylko w przypadku transplantacji krwi pępowinowej. 2. Nie można w tym kontekście stosować określenia „profilaktyka wybiórcza”, a wyłącznie „leczenie wyprzedzające”, ponieważ stosowanie leków następuje po stwierdzeniu replikacji wirusa; zatem w żadnym przypadku nie jest to profilaktyka.
Rozdz. 3.2. Str.14	„Zaletą wybiórczej profilaktyki jest obniżenie kosztów leczenia, mniejsze ryzyko oporności szczepów CMV, zmniejszenie działań niepożądanych leków. Wadą – konieczność monitorowania wirerii, co stwarza dla pacjentów trudności logistyczne.” 1. Ponownie, użycie nieprawidłowego określenia „wybiórcza profilaktyka” wprowadza odbiorcę w błąd – chodzi o leczenie zakażenia, a nie o profilaktykę, co jest zasadniczą różnicą.
Rozdz. 3.3. Tabela 6	„Tabela 6. Liczebność populacji docelowej” – 10 osób/rok 1. Jest to liczba całkowicie nieprawidłowa. Według Biuletynu Poltransplantu w 2019 r w Polsce przeprowadzono 686 transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych. Z tego 549 u osób dorosłych. Zakładając, że ok. 80% populacji wykazuje obecność przeciwciał anti-CMV w klasie IgG, liczebność populacji docelowej należy oceniać obecnie maksymalnie na 440 osób/rok. 2. Z drugiej strony stosowanie letermowiru w postaci tabletek jest możliwe dopiero po ustąpieniu zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego wywołanego chemio- i radioterapią przed przeszczepieniem. Do tego czasu u części chorych dojdzie do reaktywacji CMV, co zmniejszy grupę docelową o około 15%

<p>Rozdz. 3.4.1. Str. 15</p>	<p>„Rekomendacje i wytyczne kliniczne: Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.07.2019. Do przeglądu włączono wytyczne opublikowane po 2010 r.”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Założony czas wyszukiwania rekomendacji i wytycznych jest zdecydowanie zbyt długi, ponieważ do dnia dzisiejszego obejmuje prawie 10 lat. Podobnie jak w innych dziedzinach medycyny, w hematologii i transplantologii wiele z dawnych rekomendacji traci znaczenie wobec pojawienia się skuteczniejszych leków i technologii medycznych.
<p>Rozdz. 3.4.1. Str. 15 oraz Rozdz. 3.6. Str. 19</p>	<p>„Wytyczne europejskie z 2019 roku (ECIL7 2019) wskazują, że chemoprowfilaktyka przeciwwirusowa ma na celu zapobieganie reaktywacji wirusa cytomegalii u pacjentów seropozytywnych i jest zalecana u wszystkich biorców allo-HSCT. Do zalecanych interwencji obok letermowiru należą acyklowir, walacyklowir oraz walgancyklowir. Przy czym rekomendacja letermowiru jest poparta dowodami o najwyższym poziomie wiarygodności (badania RCT).”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W zaleceniach ECIL7 nie znajduje się sformułowanie, że zalecana jest profilaktyka reaktywacji CMV acyklowirem, walacyklowirem oraz walgancyklowirem u wszystkich seropozytywnych pacjentów. 2. W zaleceniach przedstawiono jedynie możliwości stosowania w/w leków. Należałoby odnieść się jednak do siły zaleceń. We wszystkich przypadkach, poza wysokimi dawkami walacyklowiru, nie jest ona wystarczająca aby taką profilaktykę prowadzić. Także w przypadku walacyklowiru siła zaleceń IB wynika jedynie z oceny skuteczności przy łącznym stosowaniu z leczeniem wyprzedzającym, u chorych ze stwierdzoną replikacją CMV.
<p>Rodz. 3.5. str 19</p>	<p>Komentarz Agencji: „Wytyczne europejskie z 2019 roku (ECIL7 2019) wskazują, że chemoprowfilaktyka przeciwwirusowa ma na celu zapobieganie reaktywacji wirusa cytomegalii u pacjentów seropozytywnych i jest zalecana u wszystkich biorców allo-HSCT. Do zalecanych interwencji obok letermowiru należą acyklowir, walacyklowir oraz walgancyklowir.”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ponownie: w zaleceniach ECIL 7 nie znajduje się sformułowanie jak w komentarzu Agencji.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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 2016r., poz. 1536 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
Rozdz. 5.3.1. Str. 53 Oraz Rozdz. 6.3.1. Str. 59	<p>„Warto również zwrócić uwagę na arbitralnie przyjęty odsetek (88,7%) pacjentów stosujących cyklosporynę, zatem wymagających niższej dawki LTV (240 mg zamiast 480 mg). Założenie to ma kluczowy wpływ na oszacowanie kosztów w ramieniu LTV, a nie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości.”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek pacjentów otrzymujących cyklosporynę odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Cyklosporyna jest najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym po transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych.
Rozdz. 5.4. Str. 54	<p>„Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących efektywności wnioskowanej technologii.”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jest to zgodne z prawdą, jednak na długoterminowe dane należy czekać co najmniej kilka kolejnych lat. Powoduje to istotne opóźnienia dostępu polskich pacjentów do skutecznych leków refundowanych w innych krajach europejskich.

* 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
Rozdz. 6.1.2. Str. 56	<p>„Po uwzględnieniu odsetka pacjentów CMV-seropozytywnych (82,3% – dane wnioskodawcy pochodzące z dwóch polskich ośrodków transplantacyjnych) oszacowano populację docelową na 496 i 520 w kolejnych latach analizy.”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Według Biuletynu Poltransplantu w 2019 r w Polsce przeprowadzono 686 transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych. Z tego 549 u osób dorosłych. Zakładając, że ok. 80% populacji wykazuje obecność przeciwciał anty-CMV w klasie IgG, liczebność populacji docelowej należy oceniać obecnie maksymalnie na 440 osób/rok. 2. Z drugiej strony stosowanie letermowiru w postaci tabletek jest możliwe dopiero po ustąpieniu zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego wywołanego chemo- i radioterapią przed przeszczepieniem. Do tego czasu u części chorych dojdzie do reaktywacji CMV, co obecnie zmniejszyłoby grupę docelową o około 15%.

* 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.