

**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 Prevymis (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: Krzysztof Kałwak.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Prevymis (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”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 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 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 spożywcym 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 spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą 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

29.08.2020

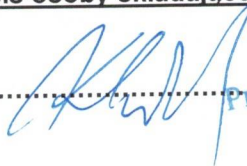


Prof. dr hab. Krzysztof Kałwak
Specjalista chorób dzieci,
immunologii klinicznej,
transplantologii klinicznej,
onkologii i hematologii dziecięcej.
3470963

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

29.08.2020



Prof. dr hab. Krzysztof Kałwak
Specjalista chorób dzieci,
immunologii klinicznej,
transplantologii klinicznej,
onkologii i hematologii dziecięcej.
3470963

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.2 Str. 14 akapit 2	<p>„Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru dożylnie lub walgancyklowiru”.</p> <p>Obecnie w praktyce klinicznej nie stosuje się profilaktyki pozwalającej na zapobieganie infekcji CMV. Ze względu na toksyczności nie można stosować gancyklowiru czy walgancyklowiru w profilaktyce trwającej zwykle ok. 3 miesiące po allo-HSCT, czyli do czasu odnowy immunologicznej – rekonstrukcji limfopojezy T.</p> <p>Letermovir (lek Prevymis) jest jedynym lekiem zarejestrowanym do stosowania w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów po allo-HSCT.</p> <p>Dotychczas stosowane leki przeciwwirusowe nie zastępują profilaktyki, ponieważ są podawane w ramach terapii wyprzedzającej w momencie, gdy u pacjenta stwierdza się wiramię CMV.</p> <p>Dane EBM wskazują również, że każdy poziom wirēmii CMV jest niekorzystny i wpływa negatywnie na rokowanie, stąd profilaktyka jest niezmiernie cenna, dwóch pacjentów naszej Kliniki, którzy otrzymali letermowir w ramach RDTL nie mieli żadnych toksyczności i bardzo szybko zostali wypisani do domu. Nigdy nie wystąpiła u nich reaktywacja CMV, wymagająca wdrożenie leczenia preemptywnego.</p>
Rozdz. 3.3 Tabela 6	<p>„Odsetek / liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją – 10/rok”</p> <p>Należy w tym miejscu sprostować, że wskazane liczby dotyczą jednego ośrodka leczącego. Zgodnie z danymi publikowanymi w <i>Biuletynie Poltransplant</i> za 2019 r. w Polsce wykonano 686 przeszczepów allogenicznych z czego 545 dotyczyło przeszczepienia u pacjentów dorosłych. Można również szacować, że około 70-80% dorosłych jest nosicielami CMV. Tym samym, populacja seropozytywnych biorców allo-HSCT dla których niezbędna jest profilaktyka lekiem Prevymis w ramach proponowanego programu lekowego to około 300 - 400 pacjentów rocznie.</p>
Rozdz. 3.4.1. Str. 15 akapit 2-3	<p>„Najbardziej aktualne wytyczne międzynarodowe rekomendują wnioskowaną technologię wskazując jednocześnie na najwyższy poziom wiarygodności dowodów spośród wszystkich konkurencyjnych interwencji w ocenianym wskazaniu”</p> <p>„Wytyczne europejskie z 2019 roku (ECIL7 2019) wskazują, że chemoprofilaktyka przeciwwirusowa ma na celu zapobieganie reaktywacji</p>

	<p>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> <p>Ze względu na fakt braku rejestracji innych leków do zastosowania w profilaktyce CMV należy wskazać jednoznacznie, że nie istnieje konkurencyjny preparat dla zastosowania letermowiru w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów po allo-HSCT.</p> <p>W obecnej praktyce klinicznej nie jest stosowany żaden preparat stanowiący alternatywę dla profilaktyki za pomocą letermowiru we wnioskowanym do refundacji wskazaniu.</p> <p>Zastosowanie letermowiru zmienia podejście do opieki nad pacjentami po allo-HSCT umożliwiając zmniejszenie kosztów leczenia powikłań po przeszczepieniu i uniknięcie kosztów przedwczesnej umieralności. Warto podkreślić, że leczenie reaktywacji CMV za pomocą gancyklowiru i/lub foscarnetu oznacza niebagatelne koszty i konieczność wielotygodniowej hospitalizacji.</p>
<p>Rozdz. 3.6. Str. 19, Akapit 1</p>	<p><u>Dotyczy komentarza Agencji</u></p> <p><i>„Wytyczne europejskie z 2019 roku (ECIL7 2019) wskazują, że chemoprofilaktyka 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”.</i></p> <p>Należy wskazać, że zgodnie z danymi rejestracyjnymi oraz zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM – Evidence Based Medicine) brak jest dostępnej alternatywy pozwalającej zabezpieczyć potrzeby pacjentów we wskazaniu wnioskowanym do refundacji w ramach programu lekowego.</p> <p>Wyżej wymienione leki przeciwwirusowe ze względu na liczne toksyczności (min. mielotoksyczność czy nefrotoksyczność) oraz niską siłę dowodów naukowych na skuteczność, co jest wspomniane w przytoczonych wytycznych, nie są stosowane w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów po allo-HSCT.</p> <p>Tym samym żadne leki stosowane w terapii wyprzedzającej, nie stanowią alternatywy dla zastosowania letermowiru w profilaktyce.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1. Str. 53, akapit 4</p>	<p><u>Dotyczy komentarza Agencji</u></p>

<p>oraz</p> <p>Rozdz. 6.3.1. Str. 59, akapit 5</p>	<p>„Warto również zwrócić uwagę na arbitralnie przyjęty odsetek (88,7%) pacjentów stosujących cyklosporynę, zatem wymagających niższej dawki LTV (240 mg zamiast 480 mg)...”</p> <p>W warunkach praktyki klinicznej w Polsce blisko 100% pacjentów będących biorcami allo-HSCT otrzymuje cyklosporynę. Nie ma żadnych przesłanek wskazujących na możliwość zmiany tej skutecznej i ugruntowanej praktyki klinicznej.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1. Str. 53, akapit 5</p>	<p>„Dodatkowo należy zwrócić uwagę na założony czas stosowania LTV (.....) w świetle zapisów proponowanego programu lekowego (100 dni od przeszczepienia). Skrócenie okresu stosowania LTV w znacznym stopniu wpływa na obniżenie wartości ICUR. Należy jednak dodać, że długość stosowania LTV pochodzi z badania, na podstawie którego szacowano efektywność terapii, zatem w pełni zasadne jest jej wykorzystanie w modelu, tym niemniej jednak zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego LTV może być stosowany dłużej, co w konsekwencji przyczyni się do wzrostu kosztów jego stosowania (brak jest danych dotyczących dłuższego stosowania LTV w odniesieniu do efektywności klinicznej). Na potencjalne niedoszacowanie długości okresu leczenia LTV zwracano również uwagę w rekomendacjach innych agencji HTA: NICE 2018, CADTH 2018 i PBAC 2018. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ założenia o stosowaniu LTV przez). Dodatkowo należy przytoczyć wyniki badania skuteczności praktycznej Lin 2019, gdzie mediana czasu trwania pierwotnej profilaktyki LTV wynosiła 116 dni (zakres 12–221), przy czym leczenie trwało dłużej niż 14 tygodni u 29 pacjentów (74%). Wśród nich, 20 chorych zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka reaktywacji CMV, a mediana czasu przyjmowania LTV w tej grupie wynosiła 131 dni (zakres 84–221), u pozostałych 9 pacjentów (grupa niskiego ryzyka) mediana czasu prowadzenia profilaktyki LTV wynosiła 110 dni (zakres 84–151). W świetle powyższych danych istnieje duże ryzyko, że przyjęty w ramach analizy czas stosowania LTV jest zaniżony. Założenie to ma kluczowy wpływ na uzyskane wyniki i zarazem wnioskowanie z analizy”.</p> <p>Biorąc pod uwagę zaproponowane zapisy programu lekowego nie należy rozpatrywać możliwości stosowania letermowiru u pacjentów przez okres dłuższy niż 100 dni po przeszczepieniu. Pozostaje to również zgodne z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Średni czas stosowania letermowiru u pacjentów po allo-HSCT został właściwie odwzorowany w badaniu rejestracyjnym badaniu Marty et.al 2017. W większości przypadków po 100 dniach u pacjentów po allo-HSCT dochodzi do rekonstrukcji immunologicznej w zakresie limfocytów T, co jest kluczowe dla zwalczania infekcji CMV.</p>

<p>Rozdz. 5.4. Str 54 akapit 7.</p>	<p><u>Dotyczy komentarza Agencji</u></p> <p><i>„Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących efektywności wnioskowanej technologii. Dodatkowo duża niepewność wnioskowania wiąże się z niepewnością parametrów związanych z dawkowaniem LTV: wielkość dawki (parametr nie testowany w ramach analizy wrażliwości) oraz czas leczenia (parametr częściowo przetestowany w ramach analizy wrażliwości)”</i></p> <p>Wysoka efektywność kliniczna letermowiru nie pozostawia wątpliwości, została właściwie udokumentowana w randomizowanych badaniach klinicznych co jest odzwierciedlone w zaktualizowanych w maju 2019 r wytycznych ECIL7 gdzie letermovir uzyskał najwyższy poziom rekomendacji A1.</p> <p>Dawkowanie letermowiru również nie pozostawia wątpliwości i jest jasno sprecyzowane w zapisach ChPL leku Prevymis. W praktyce, większość (blisko 100%) pacjentów będzie otrzymywało lek w zredukowanej dawce 240 mg, która to redukcja dawki jest niezbędna w przypadku łącznego stosowania z cyklosporyną A. Tak było również w przypadku dwóch pacjentów Kliniki, którzy byli beneficjentami RDTL i szybkiej decyzji MZ. Obaj zostali wypisani bardzo szybko po HSCT, nie mieli żadnych powikłań ani infekcyjnych, ani immunologicznych i pozostają w remisji swojej choroby podstawowej (a byli to pacjenci najwyższego ryzyka zarówno rozwoju powikłań, jak i wystąpienia wznowy)</p>
<p>Rozdz. 6.1.2. Str. 56 , akapit 1</p>	<p><i>„Po uwzględnieniu odsetka pacjentów CMV-seropozytywnych (.....– dane wnioskodawcy pochodzące z dwóch polskich ośrodków transplantacyjnych) oszacowano populację docelową naw kolejnych latach analizy”.</i></p> <p>Dane z Biuletynu Poltransplantu za rok 2019 r. wskazują, że w Polsce wykonano 686 przeszczepów allogenicznych z czego 545 dotyczyło przeszczepienia u pacjentów dorosłych. Można również szacować, że około 70-80% dorosłych jest nosicielami CMV.</p> <p>Tym samym, populacja seropozytywnych biorców allo-HSCT dla których niezbędna jest profilaktyka lekiem Prevymis w ramach proponowanego programu lekowego to maksymalnie około 300 - 400 pacjentów rocznie.</p>

* 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

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.

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

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.