

**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.4331.29.2020
<b>Tytuł:</b>	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 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).***

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:** ...Aneta Mela.....

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 CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych” Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> 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 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 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 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.

.....**Młodszy Kierownik ds. Farmakoekonomiki w MSD Polska**.....  
 .....  
 .....  
 .....

<sup>5</sup> 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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdz. 3.6. Str. 19	<p><u>Dotyczy komentarza Agencji</u></p> <p><i>Należy jednak podkreślić, że ankieta (...) może nie odzwierciedlać bieżącej praktyki klinicznej w kraju. 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.</i></p> <p>W przedmiotowych rozważaniach podkreślić należy, że wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane przed wprowadzeniem LTV na rynek, zgodnie wskazują, iż rutynowa profilaktyka za pomocą dostępnych w tamtym czasie leków (m.in. gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir) w populacji pacjentów CMV(+) po allo-HSCT nie była rekomendowana z uwagi na ich niekorzystny profil bezpieczeństwa. W części dokumentów znajdują się, co prawda, zalecenia dotyczące profilaktyki w zawężonej populacji (np. pacjenci wysokiego ryzyka, chorzy z GVHD), jednakże są one niespójne i mają niską siłę rekomendacji. Należy dodatkowo podkreślić, iż żaden z w/w leków (tj. gancyklowir, walgancyklowir, czy acyklowir) nie jest zarejestrowany do stosowania w profilaktyce reaktywacji CMV u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Jedyna rekomendacja o wysokiej klasie zaleceń dotycząca stosowania profilaktyki CMV pochodzi z europejskich wytycznych ECIL z 2019 r. i odnosi się do ocenianej interwencji. Letermowir (LTV), zgodnie z tymi zaleceniami, można stosować w szerokiej grupie CMV(+) biorców przeszczepów allo-HSCT (klasa rekomendacji: AI - silna). Wytyczne wskazują, co prawda na możliwość zastosowania w profilaktyce zakażenia CMV także walacyklowiru (klasa zaleceń BI) oraz gancyklowiru, acyklowiru, walgancyklowiru (klasa zaleceń: CI-II), jednak siła rekomendacji, jak wskazano, jest w tym wypadku umiarkowana (<i>moderately support</i>) lub marginalna (<i>marginally support</i>) Analiza wytycznych praktyki klinicznej, pokazuje tym samym, iż <b>LTV jest lekiem innowacyjnym, który nie ma odpowiednika w dotychczasowym postępowaniu.</b></p> <p>Tym samym nieuprawnione wydaje się być stwierdzenie, że inne substancje czynne mają podobne zastosowanie w profilaktyce CMV. Jednocześnie wyniki przytoczonego badania ankietowego należy uznać za aktualne, gdyż poza LTV w ostatnim czasie nie</p>

	zarejestrowano innego produktu leczniczego we wskazaniu wnioskowanym dla refundacji LTV.
Rozdz. 5.3.1. Str. 53, akapit 6  oraz  Rozdz. 6.3.1. Str. 59, akapit 5	<p><u>Dotyczy komentarza Agencji</u></p> <p><i>Dodatkowo należy zwrócić uwagę na założony czas stosowania LTV (ok. 70 dni) w świetle zapisów proponowanego programu lekowego (100 dni od przeszczepienia)... 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.</i></p> <p>Średni czas profilaktyki LTV przyjęty w analizie podstawowej (70 dni) jest zgodny ze średnią długością profilaktyki w badaniu rejestracyjnym Marty 2017, na co wskazano również w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej. <b>Tym samym jedynie uwzględnienie takiej długości stosowania LTV gwarantuje spójność przyjętych założeń i wiarygodne wyniki w zakresie oceny opłacalności i wpływu na budżet wnioskowanej interwencji.</b></p> <p>Ponadto, odnosząc się do przytoczonego w AWA badania Lin 2019 w którym 74% pacjentów stosowało LTV powyżej 100 dni, należy wskazać, że definitywnie nie będzie miało to miejsca w polskiej praktyce klinicznej ze względu na zapisy proponowanego programu lekowego ograniczające maksymalny czas profilaktyki do 100 dni po allo-HSCT. Rzeczywista maksymalna długość stosowania LTV będzie krótsza niż 100 dni, biorąc pod uwagę czas od allo-HSCT do rozpoczęcia profilaktyki. W badaniu Marty 2017 średni czas od allo-HSCT do wdrożenia profilaktyki wyniósł 11,5 dni, natomiast w badaniu Lin 2019 mediana tego okresu wyniosła 7 dni (przy czym zakres wyniósł 7-40 dni, co oznacza, że wartość średnia musiała być wyższa niż 7 dni). W konsekwencji, <b>średni czas profilaktyki który wynikałby z oszacowania na podstawie wyników badania Lin 2019 byłby znacznie krótszy niż 100 dni ze względu na zastosowania kryteriów proponowanego programu lekowego</b>, niemniej jednak brak jest możliwości precyzyjnego określenia długości profilaktyki na podstawie tych wyników.</p> <p>Mając na uwadze potencjalną niepewność odnośnie rzeczywistej długości profilaktyki, przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniając dłuższy czas (84 dni) zgodnie z założeniami analizy pozytywnie ocenionej przez NICE. Również w przypadku przyjęcia wydłużonego czasu stosowania letermowiru <b>uzyskana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności i nie zmienia wnioskowania z analizy ekonomicznej.</b></p>
Rozdz. 5.3.1.	<u>Dotyczy komentarza Agencji</u>

<p>Str. 53, akapit 5</p> <p>oraz</p> <p>Rozdz. 6.3.1. Str. 59, akapit 4</p>	<p><i>Warto również zwrócić uwagę na arbitralnie przyjęty odsetek (88,7%) pacjentów stosujących cyklosporynę, zatem wymagających niższej dawki LTV (240 mg zamiast 480 mg)...</i></p> <p><b>Odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę nie został przyjęty arbitralnie, ale został określony w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych.</b> Parametr nie był testowany w ramach analizy wrażliwości ze względu na spójne odpowiedzi ekspertów (zakres 80-95%). Nawet przyjmując minimalną wartość spośród odpowiedzi ekspertów (80%), a więc maksymalny odsetek pacjentów stosujących dawkę 480 mg (20%) uzyskany ICUR znajdowałby się poniżej progu opłacalności (126 728 zł).</p>
---	--

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

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

#### 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

<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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

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.