

**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: prof. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej

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”

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.)

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 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. **Nie dotyczy**

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKI

31-08-2020


(podpisano elektronicznie)

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

31-08-2020


(podpisano elektronicznie)

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 3.2 Str.14 akapit 2</p>	<p>„Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru dożylnie lub walgancyklowiru”.</p> <p>Obecnie w praktyce klinicznej nie stosuje się wskazanych leków przeciwwirusowych w profilaktyce. Leki te są podawane w ramach terapii wyprzedzającej w momencie, gdy u pacjenta stwierdza się CMV wiramię, nie mogą tym samym zastąpić stosowania letermowiru.</p> <p>Jak podkreślają wytyczne ECIL7 siła dowodów naukowych dla stosowania tych leków jest niska lub bardzo niska.</p> <p>Należy również podkreślić, że zgodnie z publikowanymi danymi naukowymi (Green et. al. 2016) każdy poziom CMV wirēmii jest niepożądany u pacjentów po allo-HSCT ponieważ negatywnie wpływa na efekty leczenia i przeżycie pacjentów.</p>
<p>Rozdz. 3.3 Tab. 6</p>	<p>„Odsetek / liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją – 10/rok”</p> <p>Wskazane liczby są niepoprawne. Zapewne dane pochodzą z jednego ośrodka i nie odzwierciedlają całkowitej ilości chorych potrzebujących profilaktyki letermovirem w Polsce. Należy uwzględnić dane publikowane w Biuletynie Poltransplant.</p> <p>Zgodnie z tymi danymi, w 2018 r. w Polsce wykonano 696 przeszczepów allogenicznych z czego 75% dotyczyło przeszczepienia u pacjentów dorosłych.</p> <p>Biorąc pod uwagę odsetek pacjentów CMV+ wśród biorców allo-HSCT, populacja pacjentów, u których należałoby stosować profilaktykę letermovirem to rocznie około 450 – 500 pacjentów.</p>
<p>Rozdz. 3.4.1. Str. 15 akapit 2-3 oraz Rozdz. 3.6 Str. 19, Akapit 1</p>	<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 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>Obecnie stosowane leki przeciwwirusowe nie powinny być rozpatrywane jako możliwe do zastosowania konkurencyjnie do letermowiru, ponieważ letermovir jest stosowany w profilaktyce (pierwotnej) a walgancyklowir są stosowane w ramach leczenia wyprzedzającego, natomiast leki takie jak acyklowir, czy walacyklowir praktycznie nie są stosowane przeciwko wirusowi cytomegalii, ze względu na małą aktywność kliniczną p/CMV. Dane o acyklowirze i walacyklowirze jako lekach p/CMV mają raczej uwarunkowania historyczne.</p> <p>W obecnej praktyce klinicznej nie dysonujemy refundowanym preparatem pozwalającym odpowiednio zabezpieczyć potrzeby pacjentów we wskazaniu wnioskowanym do refundacji letermowiru.</p> <p>Lek Prevymis (letermovirus) jest jedynym lekiem zarejestrowanym preparatem do stosowania w profilaktyce zakażeń CMV u dorosłych pacjentów po allo-HSCT o najwyższym poziomie wiarygodności doniesień naukowych – tak jak wskazano w ECIL7.</p> <p>Pozostałe z wyżej wskazanych preparatów nie mają zarejestrowanego takiego wskazania a siła dowodów naukowych na ich skuteczność, we wskazanych wytycznych ECIL7 jest niska lub bardzo niska. Żaden z wyżej wymienionych leków, które są stosowane w terapii wyprzedzającej, nie może więc być stosowany zamiast letermowiru w profilaktyce.</p> <p>Znaczenie letermowiru w profilaktyce CMV, oprócz opublikowanych w 2019 roku wytycznych ECIL-7 (European Conference on Infections in Leukaemia) przyznających temu lekowi najwyższy poziom rekomendacji - A1 (jako jednemu lekowi w profilaktyce CMV po alloHSCT) (Ljungman P. et al. 2019), podkreślają również opublikowane w 2019 r. przez National Comprehensive Cancer Network wytyczne (Prevention and Treatment of Cancer Related Infections) zalecające stosowanie letermowiru jako pierwszego leku w profilaktyce z poziomem 2A. (www.nccn.org) oraz połączone rekomendacje trzech Towarzystw Naukowych GITMO (Italian Group for Bone Marrow Transplant) SITO (Italian Society of Organ Transplantation) oraz AMCLI (Italian Society of Clinical Microbiology) zalecając stosowanie letermowiru w profilaktyce CMV na poziomie A1 (Corrado G. et al., 2019).</p> <p>Należy więc przyjąć, że zastosowanie letermowiru w okresie do 100 dnia po przeszczepie, w grupie pacjentów zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem może, ze względu na jego udokumentowaną skuteczność, przyczynić się do poprawy rokowania u pacjentów, zmniejszenia liczby procedur powikłanych CMV lub zakończonych niepowodzeniem w tym zgonem pacjenta.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1. Str. 53, akapit 4 oraz</p>	<p>„Warto również zwrócić uwagę na arbitralnie przyjęty odsetek (...) pacjentów stosujących cyklosporynę, zatem wymagających niższej dawki LTV (240 mg zamiast 480 mg)...”</p>

<p>Rozdz. 6.3.1. Str. 59, akapit 5</p>	<p>W Polsce ugruntowana praktyka kliniczna wskazuje, że większość (80-90%) pacjentów, którzy są biorcami allo-HSCT otrzymuje cyklosporynę, i u tych pacjentów należy stosować letermovir w zredukowanej dawce - 240 mg, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</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 84 dni – wydłużenie okresu stosowania LTV o 20% przekładało się na 26% wzrost ICUR). 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>Zarejestrowane wskazanie dla leku Prevymis (letermovir) wyklucza jego stosowanie powyżej 100 dnia po przeszczepieniu.</p> <p>Dane z badania RCT (Marty et.al 2017) wskazują na średni czas stosowania letermowiru wynoszący 70 dni.</p>
<p>Rozdz. 5.4. Str 54 akapit 7.</p>	<p>„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)”</p> <p>Skuteczność profilaktyki reaktywacji CMV za pomocą letermowiru została właściwie udokumentowana w badaniach klinicznych, między innymi: Marty F.M. et al. 2017, Ljungman P. et al. 2019, Lin A et al. 2019 obejmujących</p>

	<p>również okres stosowania leku zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, które jasno precyzuje, że lek może być stosowany do dnia 100 po przeszczepieniu.</p> <p>Zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami Ustawy Refundacyjnej, lek ten w przypadku refundacji nie będzie stosowany dłużej niż określono to w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Schemat dawkowania leku jest również ściśle zdefiniowany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Tak więc ani długość stosowania profilaktyki za pomocą letermovirem ani sposób jego dawkowania nie budzą wątpliwości.</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

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.

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.