

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.53.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”

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: Paweł Mierzejewski

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”

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 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 działalność 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.

Dyrektor ds. Refundacji Glied Sciences Poland Sp. Z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

Podpis jest prawidłowy
 Dokument podpisany przez SAWEŁ
 MIERZEWSKI
 Data: 2021.03.05 11:32:25 CET

⁵ niepotrzebne skreślić

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).

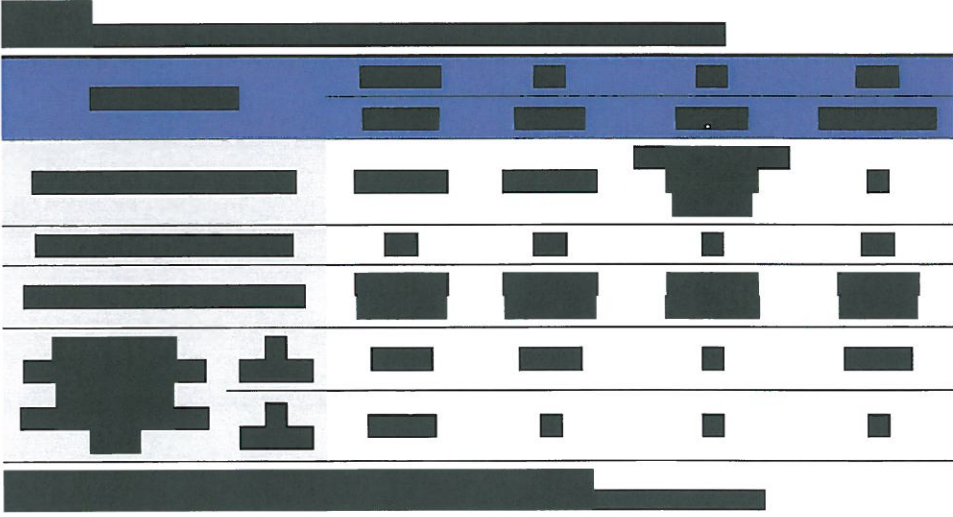
Data składania i podpis osoby składającej DKI

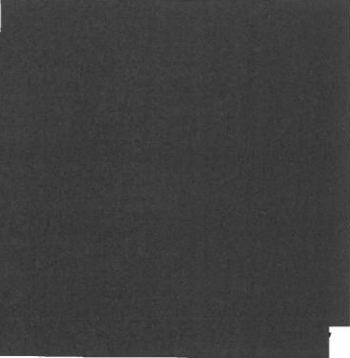
Podpis jest prawidłowy
Dokument podpisany przez PAWEŁ
MIERZEJEWSKI
Data: 2021.03.05 11:31:22 CET



.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.3.2 str. 35	<p>„(...) Wyjątkiem jest randomizowane badanie PIX-301 porównujące PIX vs SoC, jednak przedstawiono wyniki tylko dla jednego ramienia (PIX)”</p> <p>Wyniki badania PIX-301 obejmującego porównanie PIX vs SoC przedstawiono w Aneksie E Analizy dodatkowej (od str. 56).</p>
Rozdz. 4.1.4 str. 36	<p>„Brak badań porównawczych (randomizowanych lub nierandomizowanych) porównujących AXI-CEL z TIS, SoC i PIX we wnioskowanej populacji chorych;”</p> <p>Populację docelową omawianego wniosku refundacyjnego stanowią pacjenci ze źle rokującym, nawrotowym i opornym na dotychczasowe leczenie DLBCL. Specyficzna charakterystyka populacji docelowej, obejmująca pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej powoduje, że dla chorych tych nie ma obecnie skutecznego leczenia. Jest to częsta sytuacja wśród pacjentów z chorobami rzadkimi, do których należy także DLBCL. Dodatkowym argumentem takiej konstrukcji badania powinien być fakt, że objęci nim pacjenci, to chorzy w stanie bezpośredniego zagrożenia życia, dla których, w większości wykorzystane już zostały wszystkie dostępne metody leczenia. W takich sytuacjach agencje regulatorowe dopuszczają do stosowania leku w oparciu o wyniki badań bez grupy kontrolnej, mając na uwadze, że stosowanie placebo lub terapii o nieudowodnionej skuteczności byłoby nieetyczne.</p> <p><u>Zasadność powyższego postępowania staje się szczególnie widoczna, w świetle długoterminowych wyników badania ZUMA-1 dla AXI-CEL (Tabela 1), w którym uzyskano nienotowane dla innych opcji terapeutycznych wskaźniki skuteczności – z odpowiedzią na leczenie sięgająca 74% (w tym całkowitą odpowiedzią wynoszącą 54%) oraz medianą przeżycia wynoszącą 26 mies. Co więcej, blisko 45% pacjentów pozostawało przy życiu po 4 latach od przyjęcia leczenia.</u></p> 

<p>Rozdz. 6.3 str. 74 Tabela 36</p> <p>Rozdz. 6.3.1 str. 76</p>	<p>„Wątpliwości analityków budzi fakt, iż odsetek pacjentów z nawrotem/opornością na I linię zaczerpnięto z opinii jednego eksperta prof. Jędrzejczaka. Natomiast wielkość niektórych parametrów takich jak odsetek pacjentów, którzy potencjalnie wymagają dalszego leczenia po zastosowaniu ASCT w II linii terapii lub pacjentów niekwalifikowanych do ASCT oraz odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia (populacja docelowa) został oszacowany jedynie na podstawie danych literaturowych..”</p> <p>„Odsetek 55,9% pacjentów kwalifikowanych do terapii CAR-T ze względu na stan zdrowia został oszacowany na podstawie publikacji Paillassa 2019 i Mian 2019. Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej Mian 2019, a publikację Paillassa 2019 odnaleziono jedynie w postaci posteru, co stanowi dowód o niskiej wiarygodności. Maksymalny odsetek pacjentów 67% potencjalnie wymagających dalszego leczenia po zastosowaniu ASCT w II linii terapii, oszacowano kompilując dane z publikacji Robinson 2016 i El-Asmar 2019. Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej El-Asmar 2019.”</p> <p>W oszacowaniach liczebności populacji docelowej uwzględniono najlepsze dostępne źródła danych. Ze względu na charakter jednostki chorobowej (choroba rzadka) dostępność danych jest jednak ograniczona. Jak wskazano w AWA, nie ma również możliwości zweryfikowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane NFZ.</p> <p>Jednocześnie, jak wskazano w analizie BIA: </p>
<p>Rozdz. 6.3 str. 74 Tabela 36</p>	<p>„Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? NIE”</p> <p>„Przyjęty przez wnioskodawcę 2 letni horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii. Istnieje potencjalna możliwość zwiększenia liczby certyfikowanych ośrodków, co w efekcie umożliwi leczenie większej liczby pacjentów.”</p> <p>Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [12], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, a więc uwzględniony w BIA horyzont czasowy obejmuje cały okres, którego dotyczy wniosek refundacyjny. Wiarygodne prognozowanie wydatków na dalszy okres jest utrudnione ze względu na niepewność w zakresie liczby pacjentów objętych leczeniem, która to niepewność będzie znacznie mniejsza, gdy program lekowy zostanie wdrożony i znane będą pierwsze efekty jego wprowadzenia. W związku z tym uwzględnienie 2-letniego horyzontu czasowego uznano za uzasadnione.</p>

Rozdz. 6.3.3 str. 81	<p>„Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 1) (...) wskazano na wzrost wydatków inkrementalnych NFZ [REDACTED]</p> <p>Wzrost wydatków inkrementalnych NFZ względem analizy podstawowej w rozważanym wariacie wynosi [REDACTED] w AWA [REDACTED]</p>
Rozdz. 6.3.3 str. 82	<p>„Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 2) (...) wskazano na wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o [REDACTED]</p> <p>Wzrost wydatków inkrementalnych NFZ względem analizy podstawowej w rozważanym wariacie wynosi [REDACTED] w AWA [REDACTED]</p>
Rozdz. 6.4 str. 83	<p>„Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 1) (...) wskazano na wzrost wydatków inkrementalnych NFZ o [REDACTED]</p> <p>Wzrost wydatków inkrementalnych NFZ względem analizy podstawowej w rozważanym wariacie wynosi ok. [REDACTED] w AWA [REDACTED]</p>
Rozdz. 6.4 str. 83	<p>„Dla wariantu maksymalnego (scenariusz maksymalny 2) (...) wskazano na wzrost wydatków inkrementalnych NFZ [REDACTED] względem analizy podstawowej.”</p> <p>Wzrost wydatków inkrementalnych NFZ względem analizy podstawowej w rozważanym wariacie wynosi ok. [REDACTED] w AWA [REDACTED]</p>
Rozdz. 11 str. 94	<p>„Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami oraz brak danych dotyczących długofalowych efektów stosowania terapii CAR-T, a co za tym idzie, niepewność co do założenia, że pacjenci którzy przeżyli 2 lata bez nawrotu będą charakteryzowali się śmiertelnością zbliżoną do obserwowanej w populacji ogólnej.”</p> <p>Odp.: Jak wcześniej opisano w niniejszym dokumencie, „brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami”, wynika ze specyfiki jednostki chorobowej i stanu pacjentów wymagających interwencji o charakterze ratujących życie.</p> <p>Odnosnie uwagi: „brak danych dotyczących długofalowych efektów stosowania terapii CAR-T”, zwracamy uwagę na fakt, że badanie ZUMA-1 charakteryzuje się długim okresem obserwacji i obecnie dostępne są już dane z 51,1 mies. obserwacji po zastosowaniu terapii (np. zawarte w analizie i AWA dane pochodzące z posteru konferencyjnego Jacobson 2020).</p> <p>Odnosnie: „niepewność co do założenia, że pacjenci którzy przeżyli 2 lata bez nawrotu będą charakteryzowali się śmiertelnością zbliżoną do obserwowanej w populacji ogólnej.” Zgodnie z opisem analizy ekonomicznej rozdział 3.4: Dla każdego z ramion analizy – AXI-CEL, SoC, TIS – założono, że pacjentom pozostającym w stanie wolnym od progresji przez przynajmniej 2 lata przypisana jest użyteczność odpowiadającą wartości użyteczności w populacji ogólnej. Założenie to przyjęto na podstawie wyników badania Maurer 2014, w którym porównano przeżycie pacjentów z DLBCL z przeżyciem w populacji ogólnej. W badaniu stwierdzono, że u pacjentów z</p>

	DLBCL, u których nie wystąpiła progresja po 24 miesiącach, nie było znaczących różnic w przeżyciu w porównaniu z populacją ogólną. Przyjęto, że obserwacja ta dotyczyć będzie także jakości życia tych pacjentów. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym pacjentom, u których nie wystąpiła progresja po 5 latach, przypisano użyteczność odpowiadającą wartości użyteczności w populacji ogólnej (scenariusz U-2) oraz scenariusz, w którym użyteczność dla pacjentów w stanie wolnym od progresji przez przynajmniej 2 lata odpowiada 0,9 wartości użyteczności dla populacji ogólnej (scenariusz U-3).
Rozdz. 13, str. 98	„Ponieważ wniosek dotyczy choroby rzadkiej zgodnie z wytycznymi HTA należy w takim przypadku załączyć uzasadnienie ceny, czego nie przedstawiono”. Uzasadnienie ceny zostało przedstawione w ramach analizy ekonomicznej w rozdziale 3.6 „Uzasadnienie ceny produktu leczniczego Yescarta”. Informacje dotyczące cen leku oraz porozumień cenowych w innych krajach, jak również informacje dotyczące aktywności biznesowej etc. zostały załączone do wniosku refundacyjnego.

* 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

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.)

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.

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez
PAWEŁ MIERZEJEWSKI
Data: 2021.05.05 11:33:09
CET

