

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.23.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

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 2021 r., poz. 523)

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 2021, poz. 97 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 2021, poz. 97 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 2021 r., poz. 97 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 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 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.

.....

.....

.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ 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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3. str. 17	<p>Uwaga Agencji: <i>„Kobiety w wieku ≥ 18 r.ż., z rozpoznaniem wg ICD-10: C56 lub C57 lub C48, które otrzymały karboplatynę lub cisplatinę w ramach chemioterapii”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Przytoczone dane NFZ obejmują pacjentki otrzymujące leczenie karboplatyną i cisplatiną na dowolnym etapie leczenia (czyli także w 2 i dalszych liniach leczenia), zatem nie można ich wykorzystać w oszacowaniu populacji docelowej dla niraparybu (leczenie podtrzymujące po 1 linii leczenia). Natomiast w treści AWA dla leku Lynparza, ocenianego w analogicznym wskazaniu Analitycy Agencji podali, że: <i>„W celu oszacowania liczebności populacji pacjentek z ww. rozpoznaniem, które po raz pierwszy są leczone chemioterapią w danym roku wykorzystano dane NFZ. Na ich podstawie oszacowano, iż w 2018 r. było 3396 (13 pacjentek z rozpoznaniem C48, 3375 pacjentek z rozpoznaniem C56 i 8 pacjentek z rozpoznaniem C57) pacjentek stosujących chemioterapię, które nie były do niej kwalifikowane we wcześniejszych latach.”</i> (AWA 48/2020). Liczebności podane w AWA dla Lynparzy są ok. 2-krotnie niższe niż przytaczane przez AOTMiT w kontekście oceny leku Zejula i wykonane na ich podstawie dodatkowe oszacowanie populacji docelowej dla niraparybu prowadziło do wartości zgodnej z oszacowaniem w wariancie podstawowym.</p>
Rozdział 3.4.1, str..23	<p>Uwaga Agencji: <i>„Większość wytycznych wskazuje, że wśród dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, u których zakończono CTH I linii opartą na pochodnych platyny prowadzi się obserwację/kontrolę (PTGO 2017, PTG 2016, PTOK 2013, ESMO 2020, BGSC 2017, KCE 2016, NCCN 2021, FIGO 2018, AHS 2013).”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Należy zauważyć, że odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed rejestracją wnioskowanego wskazania dla niraparybu (pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 6.11.2020 r. (procedura centralna), dlatego wskazują one głównie na brak terapii podtrzymującej/obserwację u pacjentek z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii. NIR pojawia się jako opcja rekomendowana po 1 linii leczenia CTH w NCCN 21, ASCO 2020, NICE 2021.</p>
Rozdział 4.1.3.2, str. 32	<p>Uwaga Agencji: <i>„(...) wnioskodawca nie wskazał, jakie narzędzia zostały wykorzystane w celu odczytania danych z wykresów w/w publikacji.”</i></p>

	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: W celu odczytania danych z wykresów wykorzystano program PlotDigitizer (http://plotdigitizer.sourceforge.net/).</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2, str. 32 Rozdział 5.3.2., str. 48 Rozdział 5.4., str. 49</p>	<p>Uwaga Agencji: <i>„Dostępne dane dla OS są niedojrzałe – dojrzałość danych OS oceniono na 10,8% w populacji ogólnej. Zgodnie z danymi z publikacji pełnotekstowej Goznalez-Martin 2019 mediana OS w badaniu PRIMA nie została osiągnięta. Natomiast, w raporcie EMA (EPAR 2020) przedstawiono wyniki przeżycia całkowitego, gdzie mediana OS w grupie NIR wyniosła 30,3 mies. [95%CI = 30,3; NO]. Dane te należy traktować jednak ze szczególną ostrożnością, gdyż nie przedstawiono metodyki oszacowania w/w wyniku.”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Do chwili obecnej nie zostały udostępnione bardziej aktualne wyniki badania PRIMA (również niepublikowane), inne niż opisane w analizach stanowiących uzasadnienie wniosku refundacyjnego dla leku Zejula. Wspomniana informacja na temat mediany OS pochodząca z opracowania EPAR 2020 nie odnosi się do innego punktu odcięcia danych. W analizie klinicznej wnioskodawcy zamieszczono informację, iż mediana OS nie została podana, co nie jest tożsame z sytuacją, gdyby nie została osiągnięta. W publikacji głównej Goznalez-Martin 2019 (suplement) nie podano mediany OS argumentując, iż czas obserwacji i liczba zdarzeń (79 zgonów na 733 pacjentki = 10,8%) była jeszcze zbyt mała do wiarygodnego oszacowania. Natomiast w dokumencie EMA mimo wszystko estymowana wartość mediany OS została podana (tabela 38), jednak odnosi się ona do tej samej analizy opisanej w głównej publikacji, bazującej na dojrzałości danych w wysokości 10,8% (również 79 zgonów) tak jak to zostało przedstawione w Rozdziale 5.4.2., tabela 30, Analizy klinicznej dla leku Zejula.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, str. 46</p>	<p>Uwaga Agencji: <i>„W AE wnioskodawcy podano, że na etapie konstruowania modelu dopasowania dla PFS konsultowano z 4 ekspertami klinicznymi, którzy wskazali, że najbardziej prawdopodobne wyniki w warunkach rzeczywistej praktyki generuje model uogólniony gamma i log-logistyczny. Tego drugiego modelu nie testowano w analizie wrażliwości i nie uzasadniono takiego postępowania (...).”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: W rozważanym przypadku obliczenia powtórzono w wariancie z krzywą log-normalną, charakteryzującą się drugim w kolejności najwyższym dopasowaniem wg kryteriów AIC/BIC, co jest zgodne ze standardową praktyką modelowania. Zasady doboru wariantów do analizy wrażliwości nie są ściśle określone. Generalnie nie stosuje się wariantów prowadzących do zupełnie skrajnych oszacowań, gdyż</p>

	<p>utrudnia to wnioskowanie z analizy ekonomicznej. Niemniej jednak, w modelu ekonomicznym pozostawiono możliwość wyboru innych wariantów modelowania, m.in. na potrzeby walidacji modelu.</p>
<p>Rozdział 5.3.1 str. 47</p>	<p>Uwaga Agencji: <i>„W AE wnioskodawcy poinformowano, że model ten wybrano w oparciu o wizualne dopasowanie do dostępnych danych z badania PRIMA, pomimo że inny (log-logistyczny) był lepiej dopasowany do kryteriów AIC i BIC, a jego zastosowanie istotnie wpływało na wyniki.”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: W modelu ekonomicznym dla leku Zejula istnieje możliwość wyboru krzywej czasu leczenia spośród dostępnymi modeli parametrycznych. Wybór krzywej Weibulla do wariantu podstawowego podyktowany jest przede wszystkim bardzo dobrym dopasowaniem matematycznym, ale też wiarygodnym przebiegiem krzywej w ocenie wizualnej. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Autorzy modelu centralnego uznali w porozumieniu z ekspertami klinicznymi, że są to oszacowania mniej realistyczne, niż wynikające z modelu Weibulla. Podobne podejście przyjęto również w polskiej adaptacji modelu.</p>
<p>Rozdział 5.4., str. 49</p>	<p>Uwaga Agencji: <i>„(...) w NICE 2021 poinformowano, że najważniejsza analiza powinna obejmować, m.in.: proporcję $\Delta PFS:\Delta OS$ wynoszącą 1:1, założenie, (...).”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: We wspomnianej rekomendacji NICE, która została opublikowana już po złożeniu przedmiotowego wniosku refundacyjnego dla leku Zejula, w podsumowaniu oceny ekonomicznej wskazano jedynie, że [REDACTED]. Nie oznacza to jednak, że uznano przedstawione wyniki jako nieprawidłowe, a jedynie, jak to wynika z przeprowadzonych dyskusji, że dane OS dostępne na chwilę obecną nie pozwalają na wiarygodną ocenę tego parametru i konieczne jest użycie metod przybliżających jego rzeczywistą wartość. Potwierdzeniem tego może być fakt, iż ostateczna rekomendacja NICE dla niraparybu jest pozytywna przy spełnieniu dodatkowych warunków technicznych, w tym zapewnienie zbierania danych z przebiegu leczenia niraparybem. Obecnie nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących na zasadność [REDACTED] [REDACTED] jak w niniejszej analizie.</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 2021 r., poz. 523)

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.