

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.43.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”

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:

Ewa Kamińska.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”

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 2021 r., poz. 523, 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. z 2020 r., poz. 1398 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. z 2020 r., poz. 1398 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. z 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), 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 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.

Pełnomocnik Wnioskodawcy w przedmiotowym postępowaniu

.....

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
<p>Uwaga ogólna</p>	<p>Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) należy do grupy przeciwciał monoklonalnych anti-CD38 i został zarejestrowany przez EMA do stosowania wśród pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w 2020 roku.</p> <p>Wysoką skuteczność terapii oraz korzystny profil bezpieczeństwa udowodniono w badaniu ICARIA, w którym porównywano terapię izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z terapią dwulekową pomalidomidem i deksametazonem (Pd). W porównaniu do terapii Pd schemat zawierający lek Sarclisa przynosi pacjentom dodatkowe istotne korzyści kliniczne przejawiające się wydłużeniem mediany przeżycia bez progresji choroby, poprawą częstości odpowiedzi na leczenie oraz głębokości odpowiedzi na leczenie, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W badaniu wykazano także poprawę w zakresie negatywizacji choroby resztkowej, co świadczy o uzyskaniu przez pacjentów leczonych izatuksymabem głębokiej remisji, będącej wskaźnikiem korzystnym rokowniczo oraz wskazującym na długofalową skuteczność ocenianej terapii.</p> <p>Wnioskowana populacja docelowa pacjentów to chorzy z niekorzystnym rokowaniem, krótką oczekiwaną długością życia, z opornością wielolekową, dla których liczba możliwych do zastosowania terapii jest mocno ograniczona. Objęcie refundacją nowego przeciwciała monoklonalnego anti-CD38 poprawi możliwości terapeutyczne dla mocno przeleczonych pacjentów opornych i nawrotowych i pozytywnie wpłynie na poprawę efektywności leczenia.</p> <p>Jednocześnie należy wskazać, iż izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest rekomendowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia wg polskich wytycznych (PGSz 2021), europejskich wytycznych (EHA-ESMO 2021) i wytycznych międzynarodowych (IMWG 2021, NCCN 2021), a uznane na świecie agencje HTA rekomendują jego finansowanie ze środków publicznych, wskazując na skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa terapii (NICE 2020, HAS 2021, SMC 2021, G-BA 2021, CADTH 2021).</p> <p>Podsumowując, finansowanie izatuksymabu ze środków płatnika publicznego zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych w populacji pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, umożliwiając skuteczne leczenie schematem wielolekowym, zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2 str. 38; Rozdz. 4.3 str. 55 Rozdz. 11 str. 100 Niedojrzałe dane Badanie trwające</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Istotnym ograniczeniem jest brak kompletnych wyników badania ICARIA-MM – włączone do analizy wyniki, to wyniki częściowe z trwającej próby klinicznej, co ogranicza wiarygodność analizy statystycznej.”</i></p> <p><i>„Największymi ograniczeniami analizy klinicznej są niedojrzałe wyniki trwającego badania ICARIA-MM, które należy interpretować z dużą ostrożnością.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Jak słusznie wskazują analitycy Agencji, badanie ICARIA-MM to aktualnie trwająca próba kliniczna. Uwzględnione w analizie Wnioskodawcy wyniki zostały przedstawione dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca (data odcięcia danych <i>cut-off</i>: 11.10.2018 r.). Mając na uwadze planowaną datę zakończenia badania, w najbliższej przyszłości należy spodziewać się publikacji wyników, które będą obejmowały dłuższy <i>follow-up</i>.</p> <p>Ocena tzw. <i>interim analysis</i> w przypadku innowacyjnych leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych (np. szpiczaka plazmocytozowego) jest zjawiskiem powszechnym. Dla większości terapii ubiegających się o refundację w RRMM lub aktualnie objętych refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54 w czasie oceny AOTMiT prezentowano wyniki częściowe/dane niedojrzałe (np. w zakresie OS), pochodzące z trwających badań klinicznych na przykład dla takich leków jak:</p>

NICE 2020: "The MRD status was summarised by treatment group in the ITT population using descriptive statistics" (NICE 2020: str. 50, [REDACTED]):

- ITT: "The incidence of MRD negativity at the sensitivity level of 10^{-5} was greater in patients who received IsaPd (8 patients, 5.2%) compared with Pd (0 patients)";

EMA 2020 (str. 81)

- ITT: "Minimal residual disease (MRD; evaluable in 14 patients IPd arm vs. 2 patients Pd arm): 10 patients in the IPd arm were MRD negative at 10^{-4} (6.5%), 8 patients were MRD negative at 10^{-5} (5.2%), and 2 patients were MRD negative at 10^{-6} (1.3%). In the Pd arm, neither of the 2 patients were MRD negative by any sensitivity level".

Poniżej przedstawiono wyniki z AWA zaczerpnięte z analiz Wnioskodawcy. Prezentowane odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie MRD(-) są zgodne z danymi prezentowanymi w powyższych dokumentach NICE oraz EMA.

Ponadto, we wniosku refundacyjnym dla schematu DAR+BOR+DEX (leku Darzalex), ocena wystąpienia negatywizacji minimalnej choroby resztkowej została również ekstrapolowana na całą populację (AWA nr OT.4331.12.2018 oraz Analiza kliniczna do zlecenia 80/2018):

- „Odsetek chorych z negatywizacji MRD (...) wyniósł 13.5% w grupie DARA i 2,8% w grupie kontrolnej (oceniany był w populacji ITT)” (AWA; str. 63; dot. raportu CADTH 2017);

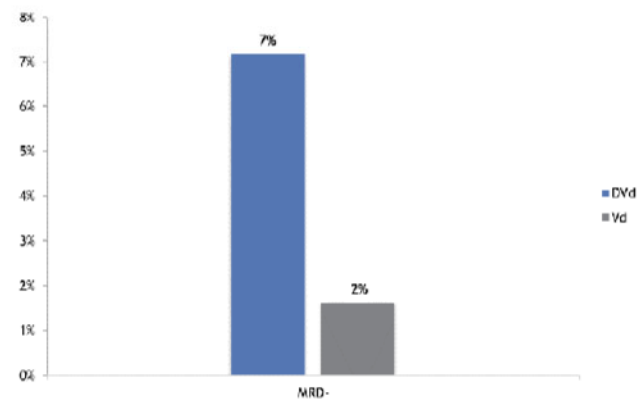
5.8.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

W grupie Dvd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywną wynikiem minimalnej choroby resztkowej (MRD; 7% vs 2%).

Tab. 41. Negatywność MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	Np/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NTT [95%CI]
CASTOR	1	251/247	4,69 [1,56; 14,07]	0,006	0,06 [0,02; 0,09]	0,002	19 [11; 51]

Rys. 49. Odsetek chorych z negatywną MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



*FK różniły się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

Podejście oraz sposób wyliczeń MRD(-) przedstawiony we wniosku refundacyjnym dla leku Darzalex (schemat DAR+BOR+DEX) jest zgodny z kalkulacją prezentowaną w analizie Wnioskodawcy. Wiarygodność powyższych wyliczeń została zaakceptowana przez analityków AOTMiT. Agencja nie wskazała, że powyższe dane powinny być inaczej prezentowane oraz traktowane z ostrożnością.

A zatem, podejście Wnioskodawcy w zakresie wyliczeń dla punktu końcowego MRD(-) jest prawidłowe oraz zbieżne z prezentowanym podejściem innych Agencji (NICE, EMA).

Należy dodatkowo podkreślić, iż bez względu na sposób obliczeń oraz prezentacji danych (na całą populację vs na populację, w której dokonano oznaczenia) punkt końcowy MRD(-) odnotowano [redacted]

[redacted]

- [redacted]

Lepsze wyniki w zakresie MRD(-) w grupie ISA+POM+DEX stanowią argument wskazujący na głębszą i długofalową skuteczność terapii ISA+POM+DEX względem POM+DEX w docelowej populacji pacjentów. Uzyskanie ujemnego statusu minimalnej choroby resztkowej jest istotnym czynnikiem prognostycznym dla PFS i OS, zwłaszcza w przypadku danych niedojrzałych, gdzie wskazany parametr jest obecnie brany pod uwagę, jako surogat zastępujący OS.

Przedstawione wyniki dotyczące negatywności MRD jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji docelowej.

Rozdz. 4.2.1.1

Rozdz. 4.3

Rozdz. 11

[redacted]

[Redacted text block]

Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:

(...) konieczność dodatkowego przetestowania wariantu analizy ekonomicznej zakładający brak różnic w efektach zdrowotnych, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla porównania ISA+POM+DEX z POM+DEX.”

Uwagi do komentarza:

[Redacted text block]

Rozdz. 5.4
str. 82;

Rozdz. 12
str. 104-105,
tab. 45



	<p>2018, aż po 44,91 PLN/mg w sierpniu 2021 [dane NFZ; obecne finansowanie w ramach chemioterapii]).</p> <p>Czynnikiem wpływającym na koszt całkowity schematu ISA+POM+DEX jest nie tylko koszt wnioskowanej interwencji, lecz również niezależny od Wnioskodawcy koszt pomalidomidu. Jednocześnie w przypadku interwencji alternatywnych występuje tylko jedna składowa kosztochłonna w schemacie: pomalidomid w POM+DEX, daratumumab w DAR+BOR+DEX oraz karfilzomib w KAR+DEX.</p> <p>Zestawienie wyłącznie kosztów analizowanych terapii, bez uwzględniania ich efektów zdrowotnych powoduje, że otrzymane rezultaty pomijają wpływ uzyskanych efektów na długość leczenia (a więc również jego koszt) związany z przeżyciem pacjentów, przeżyciem bez progresji choroby oraz dyskontynuacjami z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>
--	---

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁷

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.

⁷ 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, z późn. zm.)

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

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