

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.62.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Spravato (esketamina) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”

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:

Agnieszka Krzyżanowska

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

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 2021 r., poz. 1285, 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 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- 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),

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

- X 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.

.....
.....
.....

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. z2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
str. 72	<p>Uwaga: Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski zgłosił uwagę do Punktu 3. Określenie czasu leczenia w programie, w opinii eksperta: <i>Czas leczenia winien wynosić 4 tygodnie. U pacjentów z korzystnym efektem esketaminy należy po tym okresie kontynuować lek przeciwdepresyjny. U pacjentów, u których podawanie esketaminy nie przyniosło poprawy, należy zastosować inne metody augmentacji leków przeciwdepresyjnych lub rozważyć zastosowanie terapii elektrowstrząsowej.</i></p> <p>W odpowiedzi na pytanie dodatkowe, prof. Janusz Rybakowski przekazał następujące uzasadnienie: <i>Ze względu na bardzo wysoki koszt leku, istnieje uzasadnienie do stosowania potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych esketaminą w depresji przez okres max. 4 tygodni. Stosowanie leku przez dłuższy okres nie niesie żadnych dodatkowych korzyści terapeutycznych, a może zwiększyć ryzyko potencjalnych objawów ubocznych związanych z dłuższym stosowaniem esketaminy. U pacjentów z korzystnym efektem esketaminy po 4 tygodniach należy kontynuować lek przeciwdepresyjny. U pacjentów, u których podawanie esketaminy nie przyniosło poprawy, należy zastosować inne metody augmentacji leków przeciwdepresyjnych lub rozważyć zastosowanie terapii elektrowstrząsowej.</i></p> <p>Pozostali eksperci nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.</p> <p>Odpowiedź: Trzy główne badania TRANSFORM dla esketaminy są badaniami krótkoterminowymi z 28-dniowym okresem obserwacji, jednakże należy mieć na uwadze fakt istnienia również dwóch badań długookresowych SUSTAIN – w badaniu SUSTAIN-1 okres obserwacji wynosił łącznie 123 tygodnie, w badaniu SUSTAIN-2 – 60 tygodni. Wyniki badań krótkookresowych wskazują na szybkie działanie leku, z kolei dane długookresowe wskazują na utrzymywanie się skuteczności leczenia w czasie, co wiąże się z niższym ryzykiem nawrotu choroby. W krótkim okresie czasu niezwykle istotne jest jak najszybsze zminimalizowanie objawów choroby i uzyskanie odpowiedzi lub remisji klinicznej, tak aby umożliwić choremu funkcjonowanie społeczne. Z kolei długookresowa ocena skuteczności ma na celu ocenę utrzymywania się efektu terapeutycznego w czasie. W Zaleceniach Konsultanta Krajowego z 2021 podkreślono, że esketamina stosowana donosowo w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym zmniejszyła ryzyko nawrotu o 51% wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję i o 70% wśród tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź w porównaniu z leczeniem przeciwdepresyjnym i placebo. Co więcej w swojej opinii wyrażonej w AWA Prof. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii wskazał następujące problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia: „w przypadku depresji lekoopornej, aktualnie dostępne metody leczenia nie pozwalają na uzyskanie u pacjenta remisji lub utrzymanie jej w czasie. Tym samym obecnie dostępne opcje leczenia przestają być skuteczne, co w efekcie doprowadza do zaostrzenia choroby, częstych nawrotów lub nasilenia objawów depresji. Dodatkowo czas oczekiwania na efekt kliniczny przy zastosowaniu obecnie dostępnych leków jest długi, co dodatkowo utrudnia utrzymanie zaangażowania pacjenta w terapię”. Uwzględniając dostępne dowody kliniczne i opinie innych ekspertów, takie ograniczenie nie wydaje się być uzasadnione a lek powinien być stosowany zgodnie z zasadami określonymi zapisami wnioskuwanego programu lekowego.</p>

str .59	<p>Uwaga:</p> <p>[Redacted]</p> <p>Odpowiedź: W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto maksymalne możliwe do zastosowania tygodniowe dawki esketaminy określone w <i>ChPL Spravato</i> zamiast dawkowania uśrednionego uwzględnionego w analizie podstawowej. Trzeba jednak podkreślić, że to maksymalne dawkowanie jest mechanizmem czysto teoretycznym, które w praktyce może zostać zastosowane jedynie u niewielkiego odsetka chorych w ograniczonym wymiarze czasowym. Zgodnie z <i>ChPL Spravato</i> w przypadku terapii esketaminą należy bowiem „dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki. Podczas fazy podtrzymującej, w celu utrzymania remisji/odpowiedzi należy indywidualnie dostosować dawkowanie produktu leczniczego Spravato do najniższej częstości podawania”.</p> <p>Co więcej, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego wśród kryteriów wyłączenia z leczenia esketaminą wskazać można: brak potwierdzonej skuteczności leczenia pod koniec fazy indukcji (redukcja wyniku w skali MADRS o mniej niż 50% w porównaniu do wyniku z badania kwalifikującego do programu) oraz utratę skuteczności terapii w trakcie leczenia podtrzymującego (wynik w skali MADRS > 22 w trakcie dwóch kolejnych badań). W związku z powyższym chorzy wykazujący problemy z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie (w przypadku których zgodnie z <i>ChPL Spravato</i> rozważać można maksymalną eskalację dawki esketaminy), w praktyce klinicznej i tak nie będą leczeni w warunkach programu lekowego.</p> <p>[Redacted]</p>												
str. 16 i 70	<p>Uwaga:</p> <table border="1" data-bbox="368 1375 1393 1610"> <tr> <td data-bbox="368 1375 528 1610">Osoby w wieku 18-75 lat z depresją lekooporną spełniające kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”</td> <td data-bbox="528 1375 660 1610">Obecna liczba chorych w Polsce</td> <td data-bbox="660 1375 852 1442">1 120 – 2 240[^]</td> <td data-bbox="852 1375 1027 1442">2 240[^]</td> <td data-bbox="1027 1375 1209 1442">Ok. 20 000</td> <td data-bbox="1209 1375 1393 1442">Ok. 1 500 – 1 800 osób</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1442 528 1610"></td> <td data-bbox="528 1442 660 1610">Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</td> <td data-bbox="660 1442 852 1554">100%</td> <td data-bbox="852 1442 1027 1554">100%</td> <td data-bbox="1027 1442 1209 1554">25%</td> <td data-bbox="1209 1442 1393 1554">100%</td> </tr> </table> <p><i>W opinii ekspertów klinicznych liczebność populacji, która może zostać włączona do wnioskowanego programu lekowego wyniesie od 1 120 do 5 000 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że [Redacted]</i></p> <p><i>Uwzględniając wariant populacji w wielkości 5 tys. osób w dwuletnim horyzoncie czasowym analizy w perspektywie płatnika publicznego łączne wydatki w populacji docelowej [Redacted]</i></p> <p>Odpowiedź: Oszacowania wyników analizy wpływu na budżet wykonane przez Agencję w oparciu o 5-tysięczną wielkość populacji określoną przez jednego z ekspertów należy interpretować z daleko idącą ostrożnością. Wymienione w powyższej tabeli oszacowania sugerują bowiem, że wskazana przez tego eksperta wielkość populacji</p>	Osoby w wieku 18-75 lat z depresją lekooporną spełniające kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”	Obecna liczba chorych w Polsce	1 120 – 2 240 [^]	2 240 [^]	Ok. 20 000	Ok. 1 500 – 1 800 osób		Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%	100%	25%	100%
Osoby w wieku 18-75 lat z depresją lekooporną spełniające kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na depresję lekooporną esketaminą (ICD-10: F33.1, F33.2)”	Obecna liczba chorych w Polsce	1 120 – 2 240 [^]	2 240 [^]	Ok. 20 000	Ok. 1 500 – 1 800 osób								
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%	100%	25%	100%								

	<p>chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wielokrotnie przewyższa wartości określone przez wszystkich pozostałych ankietowanych. Można przypuszczać, że w przypadku estymacji wykonanych przez tego eksperta nie uwzględniono kryteriów systemowych (ograniczona liczba ośrodków, w których można leczyć esketaminą, restrykcyjne kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia w programie lekowym). Znalazło to także swoje odzwierciedlenie w oszacowaniu odsetka chorych leczonych wnioskowaną technologią w populacji kwalifikujących się do programu lekowego (25% wobec 100% wskazanych przez pozostałych ankietowanych). Należy także podkreślić, że dwoje spośród ekspertów wskazało wyraźnie na źródło swoich oszacowań, a mianowicie badanie <i>Economica 2021</i>, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>W ocenie wnioskodawcy oszacowania przedstawione przez Agencję, ze względu m.in. ograniczenia systemowe, nie będą miały odzwierciedlenia w rzeczywistości i należy je traktować jako wariant silnie skrajny.</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

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 2020 r., poz. 357, 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.