

**Formularz zgłaszania uwag do
raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz podmiotu odpowiedzialnego**

Formularz zgłaszania uwag do raportu AOTMiT:	
Numer:	OT.4221.49.2021
Tytuł:	Ocena w sprawie zasadności wprowadzenia do programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” terapii antyretrowirusowej złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną.

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 konflikty interesów będą publikowane w BIP AOTMiT.

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI) – do wypełnienia w przypadku uwag do raportu

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionego raportu:

Anna Osadzińska

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

o ocenę w sprawie zasadności wprowadzenia do programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” terapii antyretrowirusowej złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną.

Czego dotyczy DKI¹:

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

~~dotyczącego:~~

¹ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upubliczniego raportu

Ocena w sprawie zasadności wprowadzenia do programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” terapii antyretrowirusowej złożonej z leku Vocabria (kabotegrawir), stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną. Opracowanie dla Rady Przejrzystości Nr: OT.4221.49.2021. Data ukończenia: 3 lutego 2022 r.

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 pożyciu²:

- 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.

Prokurent Spółki GSK Services Sp. z o.o. (prokura samoistna)

² niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

10.02.2022 r.

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

10.02.2022 r.

2. Uwagi do raportu AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.3.2 s. 55	<p>Komentarz w Raporcie AOTMiT:</p> <p><i>W badaniach LATTE i LATTE-2 mogli wziąć udział pacjenci wcześniej nieleczeni, należy też zauważyć, że w badaniu LATTE pacjenci byli przydzieleni do 4 grup w trakcie leczenia indukcyjnego: doustny kabotegrawir w dawce 10 mg raz na dobę, 30 mg raz na dobę lub 60 mg raz na dobę lub doustny efawirenz 600 mg raz na dobę + NRTI (abakawir/lamiwudyna lub tenofowir/emtrycytabina w postaci tabletek). Pacjenci z supresją wirusologiczną w 24 tygodniu otrzymywali leczenie podtrzymujące, składające się z losowo przydzielanej dawki kabotegrawiru plus doustnej rylpiwiryiny w dawce 25 mg lub kontynuacji efawirenz z NRTI przez dodatkowe 72 tygodnie. Zgodnie z ChPL kabotegrawir zalecany jest u pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienuklozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków. Natomiast w badaniu LATTE-2 w fazie indukcji pacjenci otrzymywali 30 mg kabotegrawiru (postać doustna) + abakawir/lamiwudyna 600 mg – 300 mg jeden raz na dobę przez 20 tygodni. Rylpiwirynę w dawce 25 mg jeden raz na dobę dodano 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano do pierwszej wizyty wstrzyknięcia. Następnie po przejściu do fazy maintenance pacjenci kontynuowali przyjmowanie 30 mg CAB + ABC/3TC (doustnie, raz dziennie) lub zmieniali leczenie na długo działający kabotegrawir z rylpiwiryną przez 96 tyg.”</i></p> <p><i>„Do badania POLAR włączano uczestników badania LATTE, u których wystąpiła supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) i którzy przyjmowali CAB (doustnie, 30 mg) + RPV (doustnie, 25 mg) przez ≥312 tygodni w badaniu LATTE jako pierwszy schemat leczenia. Jak wskazano powyżej, takie postępowanie jest niezgodne z zaleceniami w ChPL dotyczącymi leczenia kabotegrawirem”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Podstawę analizy głównej w AKL Wnioskodawcy stanowią trzy randomizowane badania kliniczne: ATLAS-2M (badanie bezpośrednio porównujące CAB LA+RPV LA Q8W vs CAB LA+RPV LA Q4W) oraz ATLAS i FLAIR (badania porównujące CAB LA+RPV LA Q4W vs cART, przedstawione celem przeprowadzenia porównania pośredniego). Populacja pacjentów w badaniach włączonych do analizy głównej to populacja dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujący stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego (zalecenia dotyczące dawkowania zgodne z ChPL). Jest to populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.</p> <p>Natomiast badania LATTE oraz LATTE-2 nie zostały uwzględnione w analizie głównej Wnioskodawcy z powodu m.in. nieadekwatnej interwencji czy też nieadekwatnej fazy badania co podnoszą w swoim komentarzu analitycy Agencji. Autorzy raportu zgadzają się z Agencją, iż w badaniach LATTE oraz LATTE-2 zastosowano postępowanie niezgodne z ChPL dotyczące leczenia. W związku z powyższym badania nie zostały włączone do analizy głównej raportu, a jedynie przedstawione w ramach analiz dodatkowych.</p> <p>Dane pochodzące z badań LATTE oraz LATTE-2 zostały uwzględnione w przeglądzie w celu przedstawienia pełnego obrazu efektywności klinicznej terapii CAB + RPV. Wyniki ww. badań zostały zaprezentowane w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny skuteczności oraz w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (AKL, Rozdział 7, s.105-120 oraz Rozdział 10, s.136-154). Uwzględnienie dodatkowych danych pozwala bowiem na pełne odzwierciedlenie dostępnego zakresu dowodów naukowych i dostarcza istotnych informacji przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanego leku. Również badanie POLAR nie zostało włączone do analizy głównej przeglądu Wnioskodawcy. Dane pochodzące z próby</p>

	<p>klinicznej POLAR zaprezentowano jedynie w analizie uzupełniającej (AKL, Rozdział 8, str. 121-124), celem przedstawienia pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2 s. 55</p>	<p>Komentarz w Raporcie AOTMiT:</p> <p>„Badania włączone do przeglądu podmiotu odpowiedzialnego (FLAIR, ATLAS-2M, ATLAS, LATTE, LATTE-2 i POLAR) wykluczały pacjentów z zaawansowanym HIV (CD4<200 komórek/mm³) oraz z chorobami współistniejącymi (FLAIR, ATLAS-2M, ATLAS), co utrudnia wnioskowanie o skuteczności, bezpieczeństwie leczenia i ryzyku wystąpienia oporności na kabotegrawir, czy też adherencji w tej grupie pacjentów”.</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Włączenie pacjentów do badań wysokiej wiarygodności, czyli randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. W badaniach tych oceniana jest skuteczność interwencji medycznej, czyli wynik postępowania leczniczego w idealnych warunkach. Uczestniczą w nich zwykle starannie wyselekcjonowani pacjenci leczeni przez doświadczonych lekarzy – badaczy w specjalistycznych ośrodkach badawczych spełniających kładą główny nacisk na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii. Aby odpowiedzieć na pytania zadawane w badaniach RCT, ważne jest usunięcie jak największej liczby zmiennych. Oznacza to konieczność włączania do badań pacjentów, którzy mają jak najmniej chorób, innych niż badane. Dlatego też grupa pacjentów biorąca udział w tego typu badaniach powinna stanowić możliwie najbardziej homogeną populację. W związku z powyższym populacja pacjentów w badaniach uwzględnionych w AKL Wnioskodawcy nie obejmuje pacjentów z zaawansowanym HIV (FLAIR, ATLAS-2M, ATLAS, LATTE, LATTE-2, POLAR) oraz z chorobami współistniejącymi (FLAIR, ATLAS-2M, ATLAS). Natomiast dane dla szerszej populacji pacjentów, uwzględniające m.in. pacjentów z zaawansowanym HIV oraz chorobami współistniejącymi można zidentyfikować w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej lub badaniach obserwacyjnych. Populacja tych badań odpowiada przekrojowi pacjentów spotykanych w zwykłej (rzeczywistej) praktyce lekarskiej. Badania te mają mniej restrykcyjne kryteria dotyczące wyłączenia pacjentów.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.2. s. 78</p>	<p>Komentarz w Raporcie AOTMiT:</p> <p>„Po 312 tyg. obserwacji u pacjentów otrzymujących kabotegrawir (w przedłużonej fazie otwartej badania uczestniczyli tylko pacjenci z ramienia kabotegrawiru) wzrosła sumaryczna liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (20% vs 9% w 96 tyg.), zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (5% vs 2% w 96 tyg.), a także wynikających z leczenia nieprawidłowości laboratoryjnych stopnia 3–4* (43% vs 29% w 96 tyg.), które dotyczyły poziomu kinazy kreatynowej, lipazy, fosforanów, cholesterolu LDL.”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Analitycy Agencji wskazują, że w badaniu LATTE po 312 tyg. (5,5 roku) wzrosła sumaryczna liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (20% vs 9% w 96 tyg.), zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia (5% vs 2% w 96 tyg.), a także wynikających z leczenia nieprawidłowości laboratoryjnych stopnia 3–4 (43% vs 29% w 96 tyg.). Przedstawione przez Analityków AOTMiT dane zostały zaczerpnięte z posteru konferencyjnego Margolis 2019. Wyniki dla 312-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu LATTE zostały również zidentyfikowane w abstrakcie konferencyjnym Margolis 2019. Należy wskazać na pewne rozbieżności w zakresie zidentyfikowanych danych w posterze oraz abstrakcie konferencyjnym. W przypadku abstraktu konferencyjnego Margolis 2019 częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 312 tyg. wynosiła odpowiednio 9% oraz 3%. Natomiast w posterze konferencyjnym Margolis 2019 odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynoszą odpowiednio 20% oraz 5%. Z kolei dane dotyczące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stopnia 3-4 pochodzące z abstraktu</p>

	<p>konferencyjnego były zbieżne z wynikami zaczerpniętymi z posteru i przedstawionymi przez Analityków Agencji. W związku z powyższym należy podchodzić z pewną ostrożnością do interpretacji powyższych danych. Oba analizowane źródła informacji są doniesieniami konferencyjnymi (poster, abstrakt), które nie podlegają walidacji a ich wiarygodność jest na tym samym poziomie. Autorzy raportu Wnioskodawcy nie zidentyfikowali powodu powyższych rozbieżności (najprawdopodobniej w którymś z doniesień konferencyjnych mogła zostać wprowadzona nieprawidłowa wartość powyżej analizowanych zdarzeń niepożądanych).</p> <p>Należy jednak podkreślić, iż autorzy abstraktu konferencyjnego <i>Margolis 2019</i> jednoznacznie wskazali, iż terapia kabotegrawirem stosowanym w skojarzeniu z ryłpiwiryną jest bezpieczna oraz dobrze tolerowana w długim okresie czasu (7 lat) co jest zbieżne z wnioskami przedstawionymi w AKL.</p>
<p>Rozdz. 5.3. Tabela 33, s. 94 Rozdz. 5.3.2 s. 97</p>	<p>Komentarz w Raporcie AOTMiT: „<i>Wątpliwości budzi natomiast arbitralne przyjęcie jako komparatora zbiorczego</i> [redacted]”</p> <p>Uwagi do komentarza: Należy wyjaśnić, iż wybór schematów uwzględnionych w ramieniu komparatora nie był arbitralny, gdyż jak wyjaśniono w ramach uzupełnień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opierał się na danych dostarczonych przez Krajowe Centrum ds. AIDS; • kierowano się [redacted]; • za pomocą wybranych schematów [redacted] <p>Biorąc pod uwagę powyższe, wybrany komparator dobrze odzwierciedla realną praktykę kliniczną leczenia pacjentów dotkniętych HIV i AIDS w Polsce. Dodatkowo przetestowany w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusz uwzględniający [redacted] przez dorosłych pacjentów objętych programem MZ pozwoił na wyciągnięcie wniosków spójnych z wnioskami płynącymi z wyników analizy podstawowej; terapia długo działająca kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA Q2M jest [redacted]</p>

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

3. Uwagi do analiz podmiotu odpowiedzialnego

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*	Uwagi

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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

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