

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.17.2022
Tytuł:	Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)

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:

Krzysztof Adamcewicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).

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.)

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 upublicznonym 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 działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

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.

.....

.....

.....

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>Rozdział 6.1.2, str. 54/70</p> <p>Rozdział 6.3, Tabela 39, str. 56/70</p> <p>Rozdział 6.3.1, str. 56/70</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„Prognozowana przez wnioskodawcę liczba nowych pacjentów leczonych pembrolizumabem/atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniosła w pierwszym roku refundacji █████ chorych oraz █████ chorych w drugim roku refundacji. Mając na uwadze przedstawione przez analityków Agencji dane, oszacowanie wnioskodawcy należy uznać jako najprawdopodobniej █████.”</i> <i>„Błędnie oceniono prognozowaną populację korzystającą z immunoterapii w niedrobnokomórkowym roku płuc”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Prognozę populacji pacjentów włączanych do immunoterapii oparto na najbardziej wiarygodnym z dostępnych źródeł, tj. miesięcznych danych NFZ dotyczących realizacji programów lekowych, dostępnych w portalu Statystyki NFZ. Liczby nowych pacjentów w poszczególnych latach kalendarzowych wg Statystyk NFZ są wysoce zgodne z danymi zaprezentowanymi przez Agencję na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym obserwowana w Statystykach NFZ sezonowość była znacznie mniejsza niż przedstawiona przez Agencję (w szczególności nie zaobserwowano ekstremalnie wysokiego udziału nowych pacjentów w miesiącu październiku). Ekstrapolacja liniowa cechowała się akceptowalnym dopasowaniem do danych miesięcznych ze Statystyk NFZ i pomimo odchyłeń w prognozach miesięcznych precyzyjnie projektowała roczne liczby nowych pacjentów w latach 2018-2020 (błąd na poziomie <5%). Przyjęcie założenia o utrzymaniu się w okresie kilkuletnim liniowego trendu wzrostu liczebności populacji chorych otrzymujących immunoterapię wskazano jako ograniczenie analizy, przy czym należy zauważyć, że założenie tempa wzrostu rynku immunoterapii nie wpływa na ogólne wnioskowanie na podstawie analizy, a jedynie na wysokość oszczędności. Stwierdzenie Agencji, że oszacowanie wnioskodawcy należy uznać jako najprawdopodobniej przeszacowane, nie zostało rzetelnie uzasadnione, gdyż przytaczane przez Agencję rzeczywiste dane NFZ wskazują na stały trend wzrostowy liczby pacjentów włączanych na immunoterapię i nie stoją w sprzeczności z założeniem utrzymania dalszego przyrostu programu, tym bardziej, że maksymalny potencjał dla wnioskowanej terapii przekracza ponad dwukrotnie obecną liczbę włączanych na monoterapię pembrolizumabem.</p>
<p>Rozdział 6.1.2, str. 53-54/70</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„(...) przyjęcie Krajowego Rejestru Nowotworów jako punktu wyjścia wiąże się z krytycznie niską wiarygodnością.”</i></p>

	<p><i>Należy wskazać, że oszacowania analityków Agencji na podstawie rzeczywistych danych NFZ wskazują na aktualną zapadalność w zakresie 30 tys. nowych przypadków, z tendencją malejącą. Wartość ta jest zupełnie niespójna z oszacowaniami wnioskodawcy, w których wykazano trend wzrostowy.</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>Założenie trendu wzrostowego zachorowalności na NDRP jest spójne z oszacowaniem liczebności populacji wykonanym przez Agencję na potrzeby raportów oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 (dla leków Gavreto – pralsetynib oraz Retsevmo - seliperkatynib), opartych na danych KRN i GLOBOCAN. Nie jest jasne, dlaczego w różnych opracowaniach pochodzących ze zbliżonego zakresu czasowego, Agencja posługuje się niespójnymi danymi źródłowymi i prognozami. Ponadto, interpretując dane o zachorowalności NFZ za 2020 r. Agencja pomija przejściowy, negatywny wpływ pandemii COVID na wykrywalność nowotworów, co poddaje w wątpliwość założenie rzeczywistego trendu malejącego w najbliższych latach.</p>
<p>Rozdział 6.1.2, str. 54/70 Rozdział 6.3, Tabela 39, str. 56/70 Rozdział 6.3.1, str. 56/70</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„Założenie odnośnie rozpowszechnienia schematów dawkowania pembrolizumabu jest nieprawidłowe.” „błędnie oceniono rozpowszechnienie schematów pembrolizumabu w warunkach Polskiej praktyki klinicznej – przyjęto dane na podstawie badania Rowe 2020, gdzie 63,6% otrzymywało terapię w schemacie 200 mg/3 tyg., a 36,4% w schemacie 400 mg/6 tyg. W warunkach Polskich pembrolizumab w schemacie 200 mg/3 tyg. przyjmowało łącznie 89,28% pacjentów, schemat 400 mg/6 tyg. stosowało 3,45% pacjentów, z kolei 7,27% pacjentów stosowało obydwa schematy zamiennie nie zachowując reżimu czasowego”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Należy zauważyć, że założone w analizie rozpowszechnienie schematów dawkowania pembrolizumabu odnosi się do stanu przyszłego (lata 2023-2024). Mając na uwadze, że schemat 400 mg/6 tyg. został zarejestrowany przez EMA dopiero pod koniec I kwartału 2019 r., przedstawione przez Agencję udziały schematu 200 mg/3 tyg. mogą być zawyżone w sytuacji, gdy wykorzystane dane NFZ obejmowały okres od objęcia refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (2018 r.). Ponadto nie można wykluczyć, że wraz ze wzrostem świadomości lekarzy na temat nowo dostępnego, wygodniejszego dla pacjentów schematu dawkowania, schemat 6-tygodniowy będzie stosowany częściej niż w pierwszych latach po rejestracji, zwłaszcza w sytuacji ewentualnych przyszłych obostrzeń związanych z epidemią COVID, kiedy szczególnie</p>

	<p>preferowane będą schematy nie wymagające częstego kontaktu pacjenta ze służbą zdrowia. Warto również zaznaczyć, że koszt leczenia jest zbliżony w obu schematach, w związku z czym założona struktura dawkowania pembrolizumabu nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.</p>
<p>Rozdział 6.1.2, str. 54/70 Rozdział 6.3, Tabela 39, str. 56/70 Rozdział 6.3.1, str. 56/70</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„Koszty podania zdefiniowano w analizie w nieprawidłowy sposób. Analiza danych wykazała, że na 17 327 podań pembrolizumabu 1 021 (5,89%) zrealizowano w trybie ambulatoryjnym).”</i> <i>„koszty podania zdefiniowano w analizie w nieprawidłowy sposób (100% udziału hospitalizacji)”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Dane pozyskane przez Agencję potwierdzają słuszność założenia przyjętego w analizie – hospitalizacja stanowi dominujący tryb podania pembrolizumabu. Należy zauważyć, że analogiczne założenie (100% podania w warunkach hospitalizacji jednodniowej) przyjęto w odniesieniu do atezolizumabu. Zarówno atezolizumab jak i pembrolizumab są podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut, bez szczególnych wymagań dotyczących monitorowania pacjenta, brak zatem jakichkolwiek przesłanek do założenia różnej struktury świadczeń w celu podania obu substancji czynnych. Mając na uwadze powyższe, ewentualne uwzględnienie podania ambulatoryjnego u części chorych (6%) byłoby zasadne wyłącznie dla obu immunoterapii jednocześnie. Zgodnie z przyjętym w analizie rozkładem schematów dawkowania atezolizumabu (██████████ co 2/3/4 tyg.) i pembrolizumabu (64%/36% co 3/6 tyg.), średni (ważony strukturą dawkowania) koszt podania atezolizumabu jest ██████████ niż pembrolizumabu, co oznacza, że uwzględnienie możliwości podania ambulatoryjnego prowadziłoby do ██████████ oszczędności względem wariantu podstawowego.</p>
<p>Rozdział 6.1.2., str. 64 Rozdział 6.3, Tabela 39, str. 56/70 Rozdział 6.3.1, str. 67 Rozdział 11., str. 77</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„założenia przyjęte przez wnioskodawcę w szacunku epidemiologicznym zostały ocenione jako uprawnione postępowanie, jednak stosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację wpływa na obniżenie wiarygodności oszacowań”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Wszystkie uwzględnione parametry zawężające populację wynikają bezpośrednio z kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, w związku z czym pominięcie któregośkolwiek z nich mogłoby prowadzić do zarzutu o nieprawidłowe oszacowanie liczebności populacji. W tej sytuacji trudno wyobrazić sobie inne podejście do oszacowania poszukiwanej liczby chorych, którzy będą potencjalnie kwalifikować się do wnioskowanej interwencji. Ze względu na brak raportowania przez NFZ danych dot. zachorowalności wg stopnia zaawansowania nowotworu jak również</p>

	<p>wyników badań molekularnych i immunohistochemicznych, nie było możliwe wykorzystanie jednego wspólnego źródła danych dla wszystkich parametrów epidemiologicznych, stąd jedyną metodą względnie wiarygodnego oszacowania populacji zgodnej z wnioskiem była kompilacja danych z kilku źródeł. Warto zaznaczyć, że w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez AOTMiT (przedstawionym w Rozdziale 3.3 AWA, str. 15/70) w żaden sposób nie uwzględniono istotnego kryterium obecności wysokiej ekspresji PD-L1, co ogranicza możliwość odniesienia wyników badania do wnioskowanej populacji.</p> <p>[Redacted]</p>
<p>Rozdział 6.3.1., str. 57/70</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„Wnioskodawca nie przeprowadził analizy rynku obrazującej rzeczywisty stan refundacji u pacjentów z NDRP, przez co należy uznać że założenia dotyczące scenariusza istniejącego oraz przyszłych udziałów zostały skonstruowane w sposób nieprawidłowy.”</i></p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy: Wykonano analizę rynku z wykorzystaniem danych ze statystyk NFZ w celu prognozy przyszłej liczby pacjentów stosujących immunoterapię w rozważanej populacji, co uznano za wystarczające podejście w sytuacji dostępności w programie innej immunoterapii (pembrolizumabu) w takim samym wskazaniu klinicznym jak wnioskowana technologia (jednakowe kryteria kwalifikacji dla obu immunoterapii). Prognoza przyszłego podziału rynku ([Redacted]) była oparta na logicznych przesłankach (terapię o zbliżonej skuteczności klinicznej) [Redacted]. [Redacted]. Nie jest jasne na czym polega „nieprawidłowość” powyższych oszacowań wskazywana przez Analityków Agencji.</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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.)

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

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

