

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.47.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)”

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 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: Paulina Wyszomierska

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 2022 r., poz. 463 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 2021, 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. U. z 2021, 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. U. z 2021 r., poz.1285 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.1285 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 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 - Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

.....

.....

.....

.....

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>Rozdz. 3.1.2.2 str. 17 Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności</p> <p>Rozdz. 11 Str.100 Rozdz. 8 str. 90 Uwagi do zapisów programu lekowego</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„W analizach wnioskodawcy nie sprecyzowano czy technologia wnioskowana ma zostać włączona do już istniejącego programu lekowego B.54, czy ma zostać utworzony odrębny program lekowy. W opinii analityków Agencji należy rozważyć włączenie wnioskowanego izatuksymabu do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) (...)”</p> <p>„Ponadto zaznaczyć należy, że tytuł zaproponowanego, wnioskowanego programu lekowego jest tożsamy z aktualnie obowiązującym B.54.”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Jak słusznie wskazują analitycy Agencji, technologia wnioskowana zostanie włączona do już istniejącego programu lekowego B.54, o czym świadczy tytuł zaproponowanego, wnioskowanego programu lekowego, który jest tożsamy z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.54.</p>
<p>Rozdz. 3.6. str. 32 Rozdz. 4.3. str. 59 Rozdz. 5.4. str. 77 Rozdz. 11 str. 96, 99 Rozdz. 12 str. 103 (tabela 51) Potencjalny komparator (EPd)</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„Potencjalny komparator dodatkowy dla leku Sarclisa może stanowić schemat EPd nieuwzględniony przez wnioskodawcę (produkt leczniczy Empliciti), tj. elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, ██████████ leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Jak zostało wskazane w AWA (rozdz. 3.6. pierwszy akapit pod tabelą): „Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną”.</p> <p>Wymieniany przez analityków Agencji potencjalny komparator EPd jest schematem, który może stanowić potencjalną przyszłą praktykę kliniczną w Polsce. Istnieją jednak niepewności, czy i kiedy to się stanie oraz jaką populację docelową będzie obejmować.</p> <p>W rozumieniu ustawy o refundacji oraz kodeksu postępowania administracyjnego wnioski, jak i jego załączniki powinny być aktualne na dzień jego złożenia. Na dzień złożenia wniosku produkt Empliciti (schemat EPd) nie należał do katalogu leków refundowanych w Polsce i zgodnie z opinią ekspertów klinicznych nie stanowił aktualnej praktyki klinicznej, w związku z czym nie został uwzględniony w analizach. Należy ponadto zauważyć, iż na dzień złożenia wniosku nie była również dostępna AWA dla EPd (zamieszczona na stronie BIP 05.08.2022), stanowisko Rady Przejrzystości, czy negatywna opinia Prezesa Agencji (opublikowana 13.10.2022 r.).</p> <p>Trwający proces refundacyjny nie oznacza automatycznego uzyskania refundacji przez ocenianą technologię medyczną, nie można zatem zakładać, że będzie ona w przyszłości dostępna dla pacjentów w Polsce. Czas pomiędzy rekomendacją Prezesa, a pozytywną decyzją MZ wynosi średnio 416 dni (na podstawie danych za okres: 01.2021 – 12.2021 r.)⁶.</p> <p>Należy zatem podkreślić znaczną niepewność związaną z długością procesu refundacyjnego dla technologii, które ostatecznie uzyskują finansowanie z środków płatnika publicznego, jak również z przyjętym dawkowaniem, czy finalną populacją docelową, w której będzie mieć miejsce refundacja (zawężenie populacji w programie lekowym nie tylko w stosunku do wskazania rejestracyjnego, lecz również w stosunku do pierwotnie wnioskowanego wskazania refundacyjnego).</p> <p>Schematy wchodzące do refundacji w Polsce do programu B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” posiadają specyficzne kryteria</p>

⁶ <https://inar.pl/wp-content/uploads/2022/02/Predecizer-styczen-2022.pdf>

	<p>kwalfikacji, często mocno zawężone względem wskazania rejestracyjnego pod kątem np. linii leczenia, czy specyficznych czynników ryzyka (schemat IRd, KRd), a także w odmiennym dawkowaniu niż określonym w ChPL oraz złożonym wniosku refundacyjnym dla którego przedkładano analizy.</p> <p>Na przykład schemat Kd uzyskał refundację w dawkowaniu innym niż określonym w ChPL oraz złożonym wniosku refundacyjnym, a schemat IRd w populacji mocno zawężonej względem populacji rejestracyjnej tj. z obecnym ryzykiem cytogenetycznym (a szczegółowe informacje dotyczące populacji wnioskowanej dostępne we wniosku refundacyjnym zostały utajnione), co potwierdza zasadność opisanego powyżej podejścia.</p> <p>Wskazane powyżej argumenty oraz niepewności uzasadniają decyzję Wnioskodawcy o braku uwzględnienia w analizach, jako komparatora schematu EPd.</p>
<p>Rozdz. 3.6. str. 32 Rozdz. 4.3. str. 59 Rozdz. 5.3. str. 72 (tabela 41) Rozdz. 6.3. str. 82 (tabela 46) Rozdz. 6.3.1 str. 84 Rozdz. 11 str. 96 Rozdz. 13 str. 104</p> <p>Brak zgodności komparatorów</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„Należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami. Wnioskodawca wskazuje, że w ramach wszystkich analiz przyjęto schematy Pd, PVd, Kd oraz DVd natomiast w ramach analizy wpływu na budżet wskazano, że schemat IzaPD przejmuje udziały również innych schematów takich jak: KRd oraz Rd, które nie zostały uwzględnione w ramach pozostałych analiz. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca zwraca uwagę, że: „(..) [redacted]”</p> <p>„w ramach analizy wpływu na budżet oprócz wybranych komparatorów oraz schematu IzaPd wnioskodawca uwzględni również udziały schematów IRd, Rd oraz KRd. Powyższe skutkuje niespójnością w założeniach pomiędzy analizami. Dodatkowo należy wskazać, [redacted]”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Zgodnie z tabelką 51 zamieszczoną w AWA (rozdział 12, str. 101) podnoszona przez analityków kwestia braku zgodności komparatorów pomiędzy analizami została uzupełniona oraz wyjaśniona na etapie uzupełnień w ramach minimalnych wymagań, jak również podczas wideokonferencji z AOTMiT dnia 25.10.2022 r.</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego (APD) wskazano jako komparatory dla IzaPD schematy: Pd, Kd, DVd oraz dodatkowo na etapie minimalnych wymagań schemat PVd. W analizie efektywności klinicznej uwzględniono wszystkie wskazane komparatory. Podobnie w pozostałych analizach tj. analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet. A zatem została zachowana spójność komparatorów pomiędzy analizami Wnioskodawcy.</p> <p>Udziały innych schematów leczenia niż Pd, PVd, Kd oraz DVd zostały uwzględnione w analizie wpływu na budżet, aby zaprezentować całkowite roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (nie ograniczając się do komparatorów).</p> <p>Przyjęte w analizie wielkości udziałów w rynku potwierdzają, że schematy IRd, Rd oraz KRd, nie są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej w populacji docelowej w Polsce (nie stanowią komparatora dla IzaPd, [redacted]) [redacted] zgodnie ze scenariuszem istniejącym wynoszą one: [redacted] [redacted] [redacted]</p> <p>Podsumowując, we wszystkich analizach zachowano spójność względem przyjętych komparatorów. Schematy Rd, KRd nie stanowią komparatora dla IzaPD.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2. str. 40 tabela 15 Ocena jakości badań</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niejasne. W AKL wnioskodawcy wskazano, że pomimo otwartego charakteru badań, progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. International Myeloma Working Group). Wnioskodawca wskazał, że oceniane wyniki są w nieznacznym stopniu podatne na ryzyko</p>

	<p>błędu związanego z brakiem zaślepienia. Ryzyko błędu systematycznego w badaniach analitycy Agencji ocenili jako wysokie ze względu na otwarty charakter tych badań. Należy podkreślić, że w przypadku pozostałych punktów końcowych wiedza uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji mogła mieć wpływ na ryzyko popełnienia błędu systematycznego.”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Autorzy analiz Wnioskodawcy wskazują, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” jest niejednoznaczne z uwagi na brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są <u>w niskim lub umiarkowanym stopniu</u> podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS).</p> <p>Prezentowana w analizach Wnioskodawcy ocena ryzyka błędu badań tj. np. ICARIA-MM, CASTOR, OPTIMISMM we wskazanej domenie jest zgodna z oceną prezentowaną w innych AWA (AWA nr OT.4231.43.2021 dla Sarclisa⁷; AWA nr OT.4231.4.2021 dla Imnovid⁸):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AWA nr OT.4231.43.2021: „Dla obu badań ryzyko błędu w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” zostało określone jako niejasne – były to badania typu open-label; w badaniu ICARIA-MM osoby analizujące wyniki podlegały zaślepieniu. Ocenę przeprowadzone przez wnioskodawcę są zgodne z ocenami analityków Agencji”; • AWA nr OT.4231.4.2021: „Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane zarówno badanie OPTIMISMM, jak i CASTOR charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów”, w której ryzyko błędu systematycznego jest nieznanne ze względu na otwarty charakter badań. Jednakże zarówno w badaniu OPTIMISMM jak i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG. Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.” <p>Ponadto, brak zaślepienia w przypadku prowadzenia badań onkologicznych jest sytuacją powszechną, szczególnie w przypadku mocno zaawansowanej populacji RRMM, która ma miejsce w tym przypadku. Zastosowanie zaślepienia w ww. badaniach byłoby nieetyczne i nie jest stosowane w badaniach klinicznych.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2 Str. 42 (komentarz analityków Agencji)</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„Dodatkowo w badaniu CASTOR (schemat DVD) [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED]</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Należy jednak zauważyć, iż uwzględniona populacja pacjentów we włączonych badaniach CASTOR oraz LEPUS po stronie komparatora DVD i.v. charakteryzuje się mniejszym zaawansowaniem choroby, niż w badaniu ICARIA-MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu ICARIA-MM uczestniczyli pacjenci z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio ≥2 linie leczenia, natomiast do badań CASTOR oraz LEPUS włączono pacjentów, stosujących uprzednio ≥1 linię leczenia RRMM: • CASTOR oraz LEPUS odpowiednio 48,6% i 29,1% populacji stanowią pacjenci po 1 wcześniejszej linii leczenia (vs 0% w badaniu ICARIA-MM).


⁷https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/AWA/2021%2011%2018%20WOT%20AWA%20Sarclisa%20raport%20BIP_REOPTR.pdf

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7300-36-2021-zlc>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ponadto, w badaniu ICARIA-MM wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów (100% otrzymywało bortezomib) oraz lenalidomid, a w przypadku badań po stronie DVD i.v.: <ul style="list-style-type: none"> • CASTOR – inhibitor proteasomów stosowało uprzednio 67,3% pacjentów (64,5% otrzymywało bortezomib), natomiast 71,3% lek immunomodulujący (35,5% otrzymywało lenalidomid); • LEPUS inhibitor proteasomów stosowało wcześniej 79,4% pacjentów (78% otrzymywało bortezomib), natomiast 92,2% lek immunomodulujący (34% otrzymywało lenalidomid); ▪ W przypadku badania ICARIA-MM oporność podczas ostatniej linii leczenia miało 97% chorych z IzaPD, zdecydowana większość pacjentów (94%) była oporna na leczenie lenalidomidem; aż 77% na leczenie inhibitorem proteasomów (72% na leczenie lenalidomidem + inhibitorem proteasomów) oraz 60% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii. <ul style="list-style-type: none"> • Natomiast z badania CASTOR wyłączano pacjentów opornych na bortezomib, jedynie 30,3% pacjentów z grupy DVD wykazało oporność na ostatnią linię leczenia; 24% pacjentów miało oporność na lenalidomid, a 17,9% pacjentów miała oporność na lenalidomid w ostatniej linii leczenia. • Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu LEPUS oporność na ostatnią linię leczenia obserwowano u 68,1% pacjentów, oporność na lenalidomid u 24,8%. <p>Interpretując niniejsze wyniki należy mieć na uwadze, iż populacja pacjentów we włączonych badaniach CASTOR oraz LEPUS po stronie DVD i.v. charakteryzuje się mniejszym zaawansowaniem choroby, niż w badaniu ICARIA-MM, co ma przełożenie na uzyskane wyniki.</p>
<p>Rozdz. 4.3. str. 59 Wyniki dla EPd</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Ponadto biorąc pod uwagę fakt, iż zdaniem analityków Agencji schemat EPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) może stanowić potencjalny, dodatkowy komparator dla technologii wnioskowanej, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa schematu EPd z RCT ELOQUENT-3 na podstawie danych z AWA Empliciti (elotuzumab) nr OT.4231.28.2022 (BIP AOTMiT 44/2022) oraz ChPL Empliciti”.</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Prezentowane przez analityków Agencji wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa EPd w oparciu o badanie ELOQUENT-3 zostały przedstawione dla populacji ogólnej badania. Nie przedstawiono danych dla populacji wnioskowanej, a tym samym nie należy wnioskować na ich podstawie. Zgodnie z wcześniejszą odpowiedzią – schemat EPd nie jest komparatorem dla IzaPD (opcja nier refundowana; schemat nie jest aktualną praktyką kliniczną we wnioskowanym wskazaniu).</p>
<p>Rozdz. 4.3. str. 59 Rozdz. 11 str. 97 (ostatni akapit)</p> <p>Ograniczenia analizy klinicznej</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma ograniczeniami, m.in. została oparta na badaniach otwartych, brak jest badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z obranymi komparatorami dodatkowymi.</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Ograniczenia analizy kliniczne wynikają ze specyfiki analizowanego problemu decyzyjnego → zaawansowane stadium choroby nowotworowej. Jest to sytuacja powszechna, która ma miejsce również w przypadku innych innowacyjnych leków (schematów wielolekowych) stosowanych w RRMM takich jak np. PVd, DVd, KRd, IRd, które pomimo obecności wskazanych ograniczeń uzyskały dostęp do refundacji.</p>
<p>Rozdz. 12. Str. 101, Tabela 51 podpunkt 4</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„W ramach zestawienia danych dot. bezpieczeństwa dla porównania IzaPD vs Kd (rozdz. 6.5 AKL) nie przedstawiono danych dotyczących poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów biorących udział w badaniu ARROW (publikacja Dimopoulos 2020) oraz badaniu ICARIA-MM. Ze względu na zdefiniowane przez wnioskodawcę punkty końcowe w schemacie PICO zasadne jest przedstawienie wszystkich dostępnych wyników.</i></p>

	<p><i>Ponadto w analizie klinicznej nie oszacowano wartości RD dla analizowanych punktów końcowych.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Jak słusznie zauważyli analitycy Agencji w AWA, na etapie minimalnych wymagań przedstawiono wyjaśnienie dotyczące ww. uwagi, a także pokazano wskazane przez AOTMiT punkty końcowe z badania ARROW. Autorzy analiz Wnioskodawcy nie zestawili ich jednak z wynikami dla IzaPD z uwagi na istotne rozbieżności w definicjach.</p>
<p>Rozdz. 12. Str. 101, Tabela 51 podpunkt 6</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</i></p> <p><i>Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia do przeglądu wnioskodawcy nie uwzględniono jednego z warunków wnioskowanego programu lekowego: ██████████. Warunku tego nie uwzględniono także w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet, przez co nie są spełnione w całości wymagania § 5 i § 6 Rozporządzenia.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wskazana uwaga nie odnosi się do analizy klinicznej, o czym świadczy wskazane przez analityków Agencji wyjaśnienie, iż „warunku tego nie uwzględniono także w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet”.</p> <p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzono w oparciu o kryteria włączenia, które z kolei przygotowano, uwzględniając cechy pacjentów opisane w ramach kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano badanie ICARIA-MM, w ramach, którego kryteria selekcji pacjentów do badania w tym kryterium dotyczące ██████████ były tożsame z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla SARCLISA.</p> <p>Zarówno predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu opisane w AKL (Rozdział 1.3, tabela 1, str. 32), jak i opisane w APD zawierają powyższe kryterium, ponieważ wskazują bezpośrednio, iż: „Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego”, w którym uwzględniono szczegółowe kryteria, ██████████.</p> <p>Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przeprowadzono w oparciu o badanie ankietowe w którym uczestniczyli polscy eksperci kliniczni. Wszyscy eksperci uczestniczyli również w spotkaniach <i>Advisory Board</i>, podczas których omawiano zapisy projektowanego programu lekowego dla schematu z izatuksymabem, w tym kryteria włączenia pacjentów obejmujące ██████████. Prognozując udziały w rynku schematu IzaPd eksperci kliniczni uwzględniali wszystkie zapisy programu lekowego dla izatuksymabu.</p> <p>W oparciu o opinię ekspertów klinicznych oszacowano również parametry takie jak liczba pacjentów leczonych w kolejnych liniach ██████████ ██████████ które zostały wykorzystane w kalkulacji wielkości populacji docelowej.</p> <p>A zatem, oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oraz oszacowanie populacji docelowej zawierają kryteria włączenia pacjentów obejmujące ██████████, bez wyodrębniania tego parametru jako osobnego etapu oszacowań.</p>

<p>Rozdz. 13 Str. 104 Analiza kliniczna</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Analiza kliniczna: populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku [REDACTED]”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono wszystkie dostępne dane dla wybranej populacji docelowej pacjentów z największą potrzebą medyczną. Dla każdego z porównań (IzaPD vs PD, IzaPD vs DVD; IzaPD vs KD; IzaPD vs PVD) zidentyfikowano wyniki dedykowane [REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 6.4. str 87 Rozdz.11 str 99</p> <p>Rozdz.6.3. Tabela 46. Str 81/82 Rozdz. 6.3.1. str 83</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. Wątpliwości analityków Agencji budzą oszacowania populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, gdyż w części etapów przeprowadzonych oszacowań posilkowano się o opinie ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż założenia dotyczące przejmowania rynku obarczone są niepewnością, gdyż podobnie jak w przypadku oszacowań populacyjnych wnioskodawca posłużył się danymi z opinii ekspertów.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Analiza wpływu na budżet opiera się na najbardziej wiarygodnych i aktualnych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, Narodowego Funduszu Zdrowia oraz oszacowaniach eksperckich. Istnieje niepewność związana z kalkulacją populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego jednak w obliczeniach wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych (biorąc pod uwagę brak danych literaturowych oraz brak analogicznego wskazania refundacyjnego w innych krajach europejskich), dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (w 14. z 15. przeprowadzonych scenariuszy) przetestowane zostały alternatywne wartości parametrów wyznaczających wielkość populacji oraz liczbę pacjentów leczonych (w tym udziały w rynku).</p>
<p>Rozdz. 6.3. Tabela 46. Str 82 Rozdz.6.3.1. str 83 Rozdz.6.4. str 87 Rozdz.11 str 100 Rozdz.13 str 104</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Kolejnym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest przyjęcie w ramach analizy podstawowej założenia dotyczącego ok. 90% obniżki ceny pomalidomidu związanej z wprowadzeniem na rynek leków generycznych, z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. Wysokość obniżki przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących spadku cen lenalidomidu i bortezomibu po wprowadzeniu na rynek leków generycznych. Zdaniem analityków Agencji takie podejście jest niezasadne. Należy mieć na uwadze, iż oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Nie jest pewne jak wysoka obniżka ceny zostanie ostatecznie osiągnięta. Co więcej, nie wiadomo, czy pojawienie się nowych leków generyczny oraz obniżka ceny pomalidomidu pokryje się z okresem objęcia refundacją leku Sarclisa.”</i></p> <p><i>„Niemniej z uwagi na fakt, iż okres wyłączności rynkowej dla pomalidomidu kończy się w sierpniu 2023 r., co pokrywa się z przyjętym horyzontem w AWB wnioskodawcy, a także z uwagi na zapisy ustawy o refundacji (art. 13. ust. 2. ustawy o refundacji) zgodnie, z którymi po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej leku urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją, przeprowadzono oszacowania własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, w których uwzględniono 25% obniżkę ceny pomalidomidu, wynikającą z zapisów ustawy o refundacji.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Oszacowania własne Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, w którym uwzględniono 25% obniżkę ceny pomalidomidu, można uznać za wariant o charakterze konserwatywnym, gdyż przyjmuje on wysokość obniżki cen wynikającą wyłącznie z zapisów ustawy o refundacji, podczas gdy dotychczasowe kształtowanie się cen leków w programie lekowym dla szpiczaka plazmocytoowego, dla których dostępne są produkty generyczne, wskazuje na spadki znacząco większe niż 25%.</p>

	<p>Na dzień złożenia wniosku dla lenalidomidu spadek taki wyniósł 76,1%, natomiast zgodnie z aktualnymi danymi NFZ zawartymi w Komunikacie dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (za okres od stycznia 2018 r. do września 2022 r.) redukcja kosztu jednostkowego lenalidomidu w stosunku do ostatniego miesiąca bez dostępności produktów generycznych wynosi 79,1%. Z kolei zgodnie z analizą przedstawioną w analizie ekonomicznej wnioskodawcy analogiczna redukcja dla bortezomibu wyniosła 70,1% po roku, 87,9% po dwóch latach oraz 93,4% po pięciu latach od ostatniego miesiąca bez dostępności produktów generycznych.</p> <p>Powyższa uwaga odnosi się również do analizy ekonomicznej (komentarze Agencji w rozdziale 5.3.2, str 74, oraz rozdziale 5.4, str 76).</p>
<p>Rozdz. 5.3.4. str 75</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„analiticy Agencji nie przeprowadzili [...] obliczeń CUA dla wariantu uwzględniającego co najmniej 25% redukcję cen pomalidomidu”</i></p> <p>Uwagi do komentarza: Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w modelu ekonomicznym wnioskodawcy przy przyjęciu 25% redukcji cen pomalidomidu:</p> 
<p>Rozdz. 6.3.1. str 84</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Przedłożony przez wnioskodawcę model, nie umożliwia weryfikacji oszacowań w zakresie deterministycznej analizy wrażliwości (po uruchomieniu makra w DSA brak możliwości wygenerowania wyników)”</i></p> <p>Uwagi do komentarza: W modelu wnioskodawcy, który został dołączony do wniosku makro odpowiadające za kalkulacje deterministycznej analizy wrażliwości działa poprawnie (przycisk wywołujący obliczenia znajduje się w arkuszu „Scenario_Analysis”).</p>

Rozdz. 5.3.2. str 74	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Dane dotyczące użyteczności przyjęte w AE oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania ICARIA MM (dane nieopublikowane dla populacji pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, w związku z czym analitycy AOTMiT nie mieli możliwości ich weryfikacji, nie zostały również przedstawione przez wnioskodawcę w AKL).”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>W odpowiedzi na pismo o niezgodności względem wymagań minimalnych wnioskodawca udostępnił plik Excel zawierający zestawienie wartości użyteczności (oszacowanych w oparciu o modele liniowe regresji, wychodząc od danych pozyskanych w badaniu ICARIA MM), spośród których wybrano użyteczności wykorzystane w modelu ekonomicznym.</p>
-------------------------	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁹

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

⁹ 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

--	--

* 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.