

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	WS.4231.1.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Beovu (brolicizumab) w ramach programu lekowego LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBY SIATKÓWKI (ICD-10: H35.3, H36.0) w ramach części B, tj. LECZENIE PACJENTÓW Z CUKRZYCOWYM OBRZĘKIEM PLAMKI (DME)”

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 konflikty 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:

Małgorzata Trytek-Magda

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 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 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.

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

11.01.2023; Małgorzata Trytek-Magda

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

11.01.2023; Małgorzata Trytek-Magda

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Str. 35 Punkt 4.1.4., podpunkt 2</p>	<p><i>DOTYCZY: 4.1.4., podpunkt 2: Brak badań umożliwiających przeprowadzenie „pojedynczego” porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (aflibercept) z wybranym komparatorem – ranibizumabem.</i></p> <p>Uwaga:</p> <p>Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kluczowego dla międzynarodowych wytycznych oraz rekomendacji, dotyczących leczenia pacjentów z DME badania, prowadzonego przez niezależną instytucję (DRCRnet.), publikowanego w najznamienszych czasopismach medycznych- Protocol T (N Engl J Med 2015;372:1193-203. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w terapii DME: bewacyzumabu, afliberceptu oraz ranibizumabu - 3 leków, które stanowią opcje terapeutyczne w Programie lekowym w Polsce.</p> <p>Jednym z wniosków tego badania było m.in.:</p> <p>U pacjentów gorzej widzących (z ostrością wzroku <69 liter ETDRS) aflibercept powodował istotnie lepsze wyniki ostrości wzroku aniżeli ranibizumab w I roku leczenia i bewacyzumab w okresie 2 lat leczenia. Wyniki tego badania ustanowiły aflibercept, w europejskich wytycznych, lekiem z wyboru w leczeniu pacjentów z DME, z BCVA <69 liter ETDRS (Schmidt- Erfurt U et al. Ophthalmologica 2017;237:185–222 DOI: 10.1159/000458539).</p> <p>Podobne wnioski zostały opublikowane w metaanalizie Cochrane Library w 2017 r, w całości poświęconej terapii anty-VEGF w DME (24 badania, 6007 pacjentów): <i>There is moderate-certainty evidence that aflibercept confers some advantage over ranibizumab and bevacizumab in people with DMO at one year in visual and anatomic terms</i></p> <p>[Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub5.]]</p> <p>W badaniu Protocol T, zastosowano ranibizumab w dawce 0,3 mg, w której ten lek zarejestrowany jest w USA, w leczeniu DME, a która w badaniach RISE i RIDE ranibizumabu dostarczała prawie identycznych wyników leczenia jak dawka 0,5mg, a wszystkie 3 leki stosowano wg określonego protokołu, który nie był zgodny z CHPL afliberceptu, aczkolwiek, zważywszy na to, iż wnioskodawca włącza do analizy nieopublikowane jeszcze badanie KINGFISHER, w którym brolucizumab stosowany jest off label, zaskakuje fakt, że nie sięgnął po tak ważne dla terapii pacjentów z DME badanie, jak Protocol T.</p> <p>Analitycy agencji słusznie zauważyli na str 37 AWA:...do analizy głównej włączono badanie KINGFISHER, w którym dawkowanie jest niezgodne z ChPL</p>

<p>Str. 41 Punkt 4.2.1.1.; Podsumowanie</p>	<p><i>DOTYCZY: Metaanaliza badań wykazała również, iż w grupie leczonej BRO był niższy odsetek pacjentów wymagających iniekcji co 8 tygodni (dane dostępne wyłącznie dla 32 tygodnia): OR=0,56 (0,39; 0,79);</i></p> <p>Uwaga:</p> <p>Porównanie dotyczące redukcji obciążenia leczeniem pomiędzy afliberceptem a brolocizumabem powinno być interpretowane z ostrożnością, ponieważ ze względu na protokół badań KITE i KESTREL pacjenci leczeni afliberceptem nie mogli mieć wydłużanych interwałów poza 8 tygodni, natomiast pacjenci leczeni brolocizumabem po otrzymaniu fazy iniekcji początkowych, jeśli nie prezentowali aktywności choroby mogli mieć wydłużone interwały do 12. tygodni.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że od listopada 2022 roku, w CHPL afliberceptu w DME istnieje możliwość stosowania elastycznego schematu „treat and extend” już w I roku leczenia, w którym pacjent leczony afliberceptem po 5 comiesięcznych iniekcjach, otrzymuje iniekcję za 2 miesiące, a następnie ma możliwość leczenia w odstępach sięgających nawet 16 tygodni, powstaje pytanie czy w badaniu zaprojektowanym w tym samym schemacie dla obu leków oraz w codziennej praktyce klinicznej liczba iniekcji dla brolocizumabu byłaby niższa, czy być może nawet wyższa, biorąc pod uwagę różnice w maksymalnych odstępach, w terapii (12 vs 16 tygodni)?</p>
<p>Str. 43 Punkt 4.2.1.2.;</p>	<p><i>DOTYCZY: Analiza danych z badań KITE oraz KESTREL wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie prawie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji (BRO vs AFL).</i></p> <p>Uwaga:</p> <p>Podobne wnioski wysnuto na podstawie badań rejestracyjnych brolocizumabu w nAMD (HAWK i HARRIER): <i>Overall safety with brolocizumab was similar to aflibercept</i> (Dugel P U et al. Ophthalmology 2019;-:1e13)</p> <p>dopiero wprowadzenie tego leku do codziennej praktyki klinicznej ujawniło specyficzne dla niego zdarzenia niepożądane, związane także z częstotliwością jego podawania.</p> <p>https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Beovu%2004.11.2021.pdf</p> <p>(doniesienia z badań MERLIN, RAPTOR i RAVEN Novartis Terminates Three Trials of Beovu Despite Meeting Primary Endpoint of MERLIN Trial (eyewire.news))</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

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

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.

