

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	WS.4231.3.2022
Tytuł:	Wniosek w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 0590154932512 w ramach programu lekowego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.

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 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:

**dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa, lekarz, specjalista onkologii klinicznej,
przewodniczący Sekcji Immunoonkologii Polskiego Towarzystwa Onkologicznego**

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.)

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

.....
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 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.

Prowadzę szkolenia i wykłady z zakresu bezpieczeństwa immunoterapii, jak również wykłady związane ze skutecznością leczenia onkologicznego sponsorowane przez BMS, MSD, Novartis, Pierre-Fabre. Korzystam z grantów wyjazdowych na konferencja naukowo-szkoleniowe w/w firm.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

**dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa, lekarz, specjalista onkologii klinicznej,
przewodniczący Sekcji Immunoonkologii Polskiego Towarzystwa Onkologicznego**

12.01.2022

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

**dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa, lekarz, specjalista onkologii klinicznej,
przewodniczący Sekcji Immunoonkologii Polskiego Towarzystwa Onkologicznego**

12.01.2022

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział problem zdrowotny Epidemiologia	<p>Liczebność grupy chorych na raka piersi ER-/HER2-; ER-/HER2+; ER+/HER2-; ER+/HER2+ została oszacowana nie na podstawie obecności lub braku odpowiednich receptorów (status receptorowy w Polsce nie jest raportowany), a na podstawie stosowanego leczenia (dane z NFZ i KRN). Wątpliwości budzi oszacowany duży % chorych ER-/HER2- (18% w 2018 r i 20% w 2019 roku). Zgodnie z danymi z bazy SEER % nowych chorych ER-/HER2- wyniósł 13,2. W publikacji w CA A Cancer J Clin (Giaquinto, A.N., Sung, H., Miller, K.D., Kramer, J.L., Newman, L.A., Minihan, A., Jemal, A. and Siegel, R.L. (2022), Breast Cancer Statistics, 2022. CA A Cancer J Clin, 72: 524-541. https://doi.org/10.3322/caac.21754) wskazuje, że rak piersi ER-/HER2- występuje w 10% chorych na raka piersi i u 9% rasy kaukaskiej (dominującej w Polsce).</p> <p>Wydaje się, że przedstawione szacunki zachorowań w Polsce na ER-/HER2- raka piersi są niedokładne, co wynika ze sposobu weryfikacji tych chorych. Z uwagi na sposób weryfikacji (rodzaj leczenia) najprawdopodobniej do grupy tej zakwalifikowano chore, które z różnych powodów nie otrzymywały hormonoterapii lub/i leczenia anty-HER2 (np. przeciwwskazania, brak możliwości kwalifikacji do programu lekowego, decyzja chorej). Różnica danych szacunkowych z danymi rzeczywistymi może wskazywać, że w szacunkowej populacji blisko połowa chorych nie jest ER-/HER2-, co budzi obawę, że dalsze analizy obarczone są znacznym ryzykiem błędu.</p>
Rozdział problem zdrowotny Epidemiologia Wiek chorych	<p>Wiek chorych ER-/HER2- w polskiej populacji został oszacowany na 59% (2018 rok) i 63% (2019 rok) <65 lat. W badaniu Keynote-522 było to 89 % i 88 % (odpowiednio dla grup pembro+cht i cht). Wydaje się więc, że polska populacja chorych na raka piersi ER-/HER2- jest znacznie starsza. Niemniej jednak pragnę zauważyć, że szacunkowe dane dotyczące grupy ER-/HER2- mogą mieć nawet 50% chorych nie-ER-/HER2-. Możliwe jest więc, że starszy wiek chorych ER-/HER2- wynika z włączenia do grupy pacjentek starszych, które nie otrzymały odpowiedniego leczenia np. anty-HER2 z uwagi na stan ogólny czy choroby dodatkowe. Nie można więc jednoznacznie stwierdzić, że polska populacja znacząco się różni od populacji w badaniu klinicznym, dlatego poniższy wniosek nie wydaje się jednoznacznie uzasadniony.</p> <p>Str. 32 cytuję „Struktura populacji Polskiej i badania Keynote-522 dla komparatora wskazuje na różnice w medianie wieku i udziale osób <65 roku życia. W opinii analityków Agencji nie jest pewne czy wyniki badania klinicznego pozwalają na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce.”</p> <p>Niestety nie można na obecnym etapie otrzymać z NFZ czy KRN jednoznacznych danych. Będzie to możliwe dopiero po wprowadzeniu odpowiednich mierników i systemów monitorowania danych.</p>

Rozdział Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	<p>Przedstawione dane o bezpieczeństwie nie różnią się od znanych i opisywanych toksyczności terapii anty-PD-1. W chwili obecnej nie jesteśmy w stanie zapobiec występowaniu toksyczności immunoterapii, ale to co jest kluczowe jesteśmy w stanie sobie z nimi radzić.</p> <p>Należy zauważyć, że w Polsce leczenie inhibitorami punktów kontrolnych jest prowadzone od ponad 10 lat i obecnie lekarze mają duże doświadczenie w radzeniu sobie z toksycznościami immunologicznymi (irAEs), a dodatkowo stale prowadzone są szkolenia w tym zakresie. Stosunek korzyści z immunoterapii do toksyczności immunoterapii jest w chwili obecnej bardzo wysoki.</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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

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.)

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.