

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.423.1.25.2023
<b>Tytuł:</b>	Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
dotyczącego: .....

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~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 pożyciu<sup>5</sup>:

**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.*

Ja, Ewelina Rogowska, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na stanowisku Value & Market Acces Manager

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....24.08.2023 r. Ewelina Rogowska .....

**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**

.....24.08.2023 r. Ewelina Rogowska .....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdz. 12, str. 82	<p><b>Uwaga ogólna w AWA AOTMiT:</b>                      „12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi w ramach chemioterapii schematami VD (bortezomib + deksametazon) i Rd (lenalidomid + deksametazon). Z kolei schematy DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon), KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), Pd (pomalidomid + deksametazon) wnioskodawca uznał za dodatkowe i uwzględnił jedynie w ramach analizy klinicznej. Wnioskodawca nie wypełnił wymagań minimalnych opisanych w ramach § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia oraz § 5-6 Rozporządzenia dla wskazanych wyżej komparatorów.”</p> <p><i>Uwaga ta powtarza się w różnych częściach Analizy Weryfikacyjnej, więc odniesiono się ogółem do niej.</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>                      Opisane powyżej schematy leczenia stanowiły technologie opcjonalne rozpatrywane jako potencjalne komparatory w analizie Problemu Decyzyjnego (APD). Technologie wskazane w przedmiotowym piśmie wybrano na początkowym etapie i wskazano je w oparciu o algorytmy leczenia opublikowane i opracowane przez ekspertów Polskiej Grupy Szpiczakowej, przygotowane przez specjalistów hematologów na podstawie międzynarodowych i polskich zaleceń dotyczących leczenia szpiczaka i innych dyskracji plazmocytowych, uzupełnione o kryteria refundacyjne w warunkach polskich. Ostatecznie w APD, kierując się zapisami proponowanego i obowiązującego programu lekowego oraz wytycznymi klinicznymi <b>jako potencjalne komparatory wskazano schematy: Kd, DVd, PVd, DRd, KRd, EloPd, Pd oraz przytoczone przez AOTMiT schematy Vd i Rd</b>, uwzględnione w przedłożonych analizach celem oceny możliwości stworzenia wiarygodnej sieci porównania pośredniego. Wymienione powyżej komparatory zostały wskazane następnie także w analizie klinicznej (AKL), gdzie została podjęta próba porównania ocenianego schematu KDd z nimi (wykonano przegląd systematyczny szczegółowo opisany w AKL). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie CANDOR, które bezpośrednio porównywało schematu KDd ze Kd. Nie odnaleziono badań <i>head-to-head</i> z pozostałymi schematami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie. Należy zauważyć, że na kwestię braku badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów ze schematem KDd wskazują wyniki dostępnych analiz HTA np. analizy <i>Haute Autorité de Santé</i>. W ramach oceny przeprowadzonej w 2021 r. eksperci HAS stwierdzili, że ze schematami DVd i PVd, niezawierającymi</p>

	<p>lenalidomidu, możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego, natomiast nie ma danych porównawczych ze schematami trójlekowymi zawierającymi lenalidomid (np. KRd, DRd, IRd) (HAS 2021).</p> <p>Z uwagi na powyższe w ramach AKL, zgodnie z zaplanowanymi w PICOS kryteriami włączenia badań identyfikowano porównania pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i>) dla KDd vs DVd oraz PVd, czyli metodą która umożliwia bardziej wiarygodne porównanie pośrednie wybranych interwencji (umożliwia zmniejszenie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w istotnych charakterystykach wejściowych, mających duży wpływ na analizowany efekt).</p> <p>Dodatkowo, poszukiwano również badań umożliwiających w teorii utworzenie klasycznej sieci porównania pośredniego, (KDd versus DVd oraz PVd), jednak szereg zidentyfikowanych ograniczeń (heterogeniczności populacji analizowanych badań, w szczególności pod względem liczby pacjentów otrzymujących wcześniej bortezomib oraz liczby pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie bortezomibem, różnice w czasie stosowania składników poszczególnych schematów – np. do progresji lub przez określoną liczbę cykli, mała liczba badań oceniających daną interwencję w sieci) obniżał wiarygodność takiego porównania, w związku z czym, przy dostępności bardziej wiarygodnych analiz MAIC, odstąpiono od jego przeprowadzenia.</p> <p>Wszystkie rozważane w APD i AKL komparatory były również komparatorami rozważanymi w ramach Analizy Ekonomicznej, jednak kierując się wytycznymi praktyki klinicznej oraz dostępnością i wiarygodnością danych porównawczych, ocenionymi na etapie APD i AKL, <b>jako podstawowe komparatory wybrano schematy <u>Kd</u>, <u>PVd</u> i <u>DVd</u>.</b></p> <p><b>Autorzy raportu mając na uwadze opinię AOTMiT powtórnie przeanalizowali dobór komparatorów dla ocenianego schematu KDd w populacji wnioskowanej. Zgodnie z obowiązującą wykładnią za komparator należy uznać przede wszystkim technologię opcjonalną refundowaną i stanowiącą rzeczywistą praktykę kliniczną w momencie złożenia analiz.</b></p> <p><b>Podsumowując, wybór komparatorów przyjęty w raporcie HTA dla leku Kyprolis (schemat KDd) należy uznać za uzasadniony i zgodny z wymaganiami minimalnymi.</b></p>
<p>Rozdz. 4.1.1, str. 34-35</p>	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> „Populacja docelowa nie pokrywa się w pełni z wyżej opisaną. Wynika to z zapisów kryteriów włączenia do zaproponowanego programu lekowego (min. LVEF <math>\geq</math>40%, brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA). Dodatkowo w projekcie programu lekowego nie uwzględniano stanu sprawności pacjenta w skali ECOG.”</p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b> W kryteriach selekcji badań pierwotnych PICOS w kryteriach wykluczenia zawarto warunek dotyczący odpowiedniej frakcji</p>

	<p>wyrzutowej lewej komory (wykluczano populację z LVEF &lt; 40%), zastosowanie kryterium ECOG (występujące w pierwotnej wersji programu) nie spowodowało rzeczywistego wykluczenia dowodów klinicznych, w kwestii klasyfikacji NYHA należy podkreślić, że do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA, zatem opisane dowody kliniczne są zgodne w tym aspekcie z kryteriami programu lekowego.</p>
<p>Rozdział 5.3, str. 66</p>	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b>  <i>„Wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy)”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>  W analizie ekonomicznej przeprowadzono ocenę ekonomiczną zgodnie z zakresem komparatorów ustalonym w analizie problemu decyzyjnego, gdzie w oparciu o wytyczne kliniczne, możliwość wykonania wiarygodnego porównania pośredniego oraz opinie polskich ekspertów (badanie ankietowe) wskazano, że schemat KDd będzie zastępował trzy główne schematy: Kd, DVd i PVd. Ponieważ kryteria włączenia do istniejącego programu leczenia szpiczaka plazmocytoowego są szerokie, teoretycznie istnieje możliwość zastosowania schematu KDd zamiast innych schematów leczenia, określonych w APD komparatorami dodatkowymi. Jednakże biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, sekwencyjność leczenia, sytuację kliniczną danego pacjenta etc. Istnieje wątpliwość, że praktyce klinicznej taka sytuacja będzie mieć miejsce. W związku z powyższym, uwzględnienie dodatkowych komparatorów (np., KRd, DRd, Pd, EloPd) w analizie ekonomicznej byłoby możliwe tylko w formie uproszczonej, np. po założeniu ich skuteczności i czasu leczenia na poziomie komparatorów głównych, przy odmiennych kosztach jednostkowych. Ponieważ takie podejście prowadziłyby do dużych uproszczeń w ocenie ekonomicznej, zdecydowano się odstąpić od oszacowania wartości odpowiednich wskaźników ICUR. Wydaje się jednak, że przedstawiony w analizie ekonomicznej średni ważony ICUR = ██████████ zł/QALY (KdD vs Kd/DVd/PVd), nieco przekraczający obecny próg opłacalności, w tej sytuacji byłby dobrym przybliżeniem teoretycznego wyniku dla dodatkowych komparatorów, gdyby podjęto próbę wykonania wspomnianego uproszczonego porównania.</p>
<p>Rozdział 6.1.2, str. 68  Rozdział 6.3, str. 70</p>	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b>  <i>„(...) populacja oszacowana przez wnioskodawcę jest zawyżona.”</i></p> <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b>  Program leczenia szpiczaka plazmocytoowego w ostatnich latach ulegał dynamicznym zmianom, zarówno w zakresie dostępnych terapii, jak i definicji kryteriów włączenia/wyłączenia czy długości leczenia. Dodatkowo, kryteria te dla dostępnych terapii są zdefiniowane szeroko, aby zwiększyć dostępność poszczególnych</p>

	<p>terapii dla pacjentów ze szpiczakiem, co z pewnością pozwala na lepsze dostosowanie ścieżki terapeutycznej i przekłada się na całościową skuteczność postępowania klinicznego. W związku z tym jeszcze przez długi czas nie będzie można mówić o stabilizacji praktyki klinicznej (udziałów refundowanych schematów), przez co jakiegokolwiek prognozowanie na podstawie danych refundacyjnych (obecnie szacunkowych dla wielu terapii) będzie praktycznie niemożliwe. Konsekwencją tego faktu jest ogromna trudność oszacowania populacji docelowej dla schematu KDd oraz odsetka chorych, którzy faktycznie schemat ten otrzymają (zostaną włączeni do programu lekowego). Z tego względu zwrócono się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych poszukiwanych parametrów, co z pewnością stanowi ograniczenie wykonanych oszacowań. W tej sytuacji wydaje się, że ostrożne podejście do tego problemu w analizie wpływu na budżet, zakładające zawyżone liczebności jest bardziej zasadne, gdyż zmniejsza ryzyko niedoszacowania możliwych wydatków płatnika publicznego.</p>
--	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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

<sup>6</sup> 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.

#### **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.