

**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.423.1.35.2023
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”

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:** Krzysztof Kornas.

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi® (durwalumab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

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

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

<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 2023 r. poz. 826)

<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 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)

<sup>4</sup> 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 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 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.),

~~zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 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.*

.....

.....

.....

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadomy 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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdział 3.6, rozdz. 4.3 str. 48 oraz rozdz. 14, tabela 45.	<p><i>Dotyczy komentarza Agencji odnośnie konieczności uwzględnienia innych schematów chemioterapii jako dodatkowych komparatorów dla durwalumabu w rozpatrywanym wskazaniu.</i></p> <p>Zgodnie z ChPL Imfinzi® i zapisami uzgodnionego programu lekowego, <b>durwalumab może być stosowany tylko i wyłącznie w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną</b>. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi (PTOK) i międzynarodowymi (ESMO, AHS, NCI, NCCN, SEOM, EASL-ILCA), przed rejestracją durwalumabu <b>stosowanie gemcytabiny i cisplatyny stanowiło złoty standard</b> w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo u których doszło do wznowy miejscowej, regionalnej lub odległej po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną.</p> <p>Schematy takie jak gemcytabina w skojarzeniu z oksaliplatiną czy monoterapia gemcytabiną lub fluorouracyłem stosuje się w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych <b>w specyficznych sytuacjach</b> - w przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny, z kolei oksaliplatina stanowi alternatywę dla cisplatyny w przypadku zaburzeń funkcji nerek.</p> <p><b>Jeżeli u pacjenta występują przeciwwskazania do stosowania gemcytabiny i/lub cisplatyny, wymagające zastosowania innego schematu chemioterapii, to jednocześnie taki pacjent nie kwalifikuje się do zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną.</b></p> <p><b>Potwierdzeniem powyższego jest również przytaczana przez analityków Agencji opinia dr n med. Emilii Filipczyk-Cisarż, konsultant wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej.</b> Dane przedstawione w tabeli 11 jednoznacznie wskazują, że <b>objęcie finansowaniem durwalumabu w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatiną przyczyni się tylko i wyłącznie do spadku wykorzystania terapii dwulekowej, składającej się z gemcytabiny i cisplatyny</b>. Każdy z pozostałych schematów wykorzystywanych w terapii raka dróg żółciowych będzie wykorzystywany u takiego samego odsetka chorych niezależnie od objęcia finansowaniem durwalumabu.</p>

	<p>Mając na uwadze powyższe, jedynym zasadnym komparatorem do uwzględnienia w analizach farmakoekonomicznych jest skojarzenie gemcytabiny z cisplatiną.</p>
<p>Rozdz. 4.3 str. 48.</p>	<p><i>Dotyczy ograniczeń analizy - wykluczenia z badania TOPAZ-1 pacjentów z rakiem brodawki Vatera oraz braku danych klinicznych w tej subpopulacji.</i></p> <p>Pomimo, iż w badaniu TOPAZ-1 wykluczano pacjentów z rakiem brodawki Vatera, <b>to badanie to stanowiło podstawę rejestracji durwalumabu w rozpatrywanym wskazaniu, w szerokiej populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych, bez zawężenia do konkretnych lokalizacji. Chorych z rakiem w obrębie brodawki Vatera uwzględniano (ICD-10: C24.1) w badaniu MEDITREME, a co za tym idzie przedstawiono dowody na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii.</b></p>
<p>Rozdz. 5.3.1. Str. 59 + Rozdz. 5.4., str. 62</p>	<p><i>Dotyczy ekstrapolacji danych OS w modelu</i></p> <p>W analizie podstawowej uwzględniono funkcje przeżycia OS najlepiej dopasowane do danych z badania TOPAZ-1 oraz pozwalające w wiarygodny sposób prognozować przeżycie poza okres obserwacji tego badania.</p> <p>Parametry AIC i BIC służą jedynie ocenie poprawności dopasowania prognoz danej funkcji przeżycia do danych obserwowanych w badaniu i nie dotyczą okresu ekstrapolacji.</p> <p>Uwzględnienie funkcji gamma w praktyce wiązałoby się z założeniem, że zastosowanie durwalumabu w danym wskazaniu docelowo osiągnięciu OS w grupie komparatora, czyli po okresie redukcji ryzyka zgonu względem komparatora będzie związane z istotnym wzrostem tego ryzyka względem komparatora. Tego typu tendencje wymagałyby dodatkowego uzasadnienia, ponieważ nie są obserwowane w przypadku żadnego leczenia celowanego.</p> <p>Co więcej, w ramach analizy podstawowej uwzględniono funkcję OS będącą drugą w kolejności najlepiej dopasowaną do danych OS z badania TOPAZ-1.</p>
<p>Tabela 37. Str. 58-59 oraz Str. 62</p>	<p><i>Dotyczy długości horyzontu czasowego</i></p> <p>Uwzględniono 20-letni horyzont czasowy, który w modelu oznaczał horyzont dożywności zarówno dla grupy kontrolnej, jak i grupy badanej (&gt;99,5% pacjentów umierających). Uwzględnienie dodatkowo ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski pozwoliło uniknąć zjawiska „ogonowania” prognoz funkcji przeżycia OS.</p> <p>Najmłodszy uczestnik badania TOPAZ-1 miał 20 lat. Oczekiwane średnie dalsze przeżycie osoby 20-letniej w Polsce wynosi 60,14 roku (kobieta) i 52,30 roku (mężczyzna); a osoby w wieku 62 lat (średni wiek uczestników TOPAZ-1): 20,73 (kobieta) i 15,93 roku (mężczyzna).</p>

	<p>Powyższe oznacza, że w analizie podstawowej uwzględniono możliwość dalszego przeżycia każdego uczestnika badania TOPAZ-1 jednak przez okres znacznie krótszy niż osób z populacji generalnej (2-3- krotnie w przypadku osoby 20-letniej).</p> <p>Wytyczne PBAC nie definiują bezwzględnej konieczności uwzględnienia dożywotniego horyzontu czasowego analizy, w przeciwieństwie do Wytycznych AOTMiT wskazujących, że „w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni”. Ponadto zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ długości horyzontu czasowego na otrzymywane wyniki.</p> <p>Zgodnie z AWA w rekomendacji PBAC wskazano, że przyjęcie w AE 5-letniego horyzontu czasowego wydaje się zasadnym „ze względu na złe rokowanie pacjentów”, co nie oznacza jednak, że wszyscy pacjenci stosujący wnioskowaną interwencję umierają w ciągu 5 lat – tym samym korzyści kliniczne płynące z jej zastosowania obserwowane są w okresie dłuższym niż 5 lat.</p>
<p>Tabela 37. Str. 59 + Rozdz. 5.3.1. Str.60</p>	<p><i>Dotyczy norm kanadyjskich wykorzystanych przy ocenie wag użyteczności modelu</i></p> <p>Przy braku możliwości uwzględnienia polskich norm EQ-5D wykorzystano normy EQ-5D-5L dla warunków kanadyjskich [1]. Prognozy poszczególnych stanów modelu kanadyjskiego [1] wydają się być niższe od prognoz modelu polskiego [2] w realnych zakresach odpowiedzi pacjentów z analizowanej populacji (średnia waga użyteczności wg algorytmu kanadyjskiego powyżej 0,771, co sugeruje brak odpowiedzi 4 i 5 u większości pacjentów):</p> <p><b>Stan 11111: 0,957 vs 0,982</b>  <b>Stan 22222: 0,771 vs 0,873</b>  Stan 33333: 0,585 vs 0,800  Stan 44444: 0,038 vs 0,296  Stan 55555: -0,148 vs -0,590</p> <p>Powyższe oznacza, że wagi użyteczności określone na podstawie norm z Polski byłyby wyższe niż te skalkulowane z uwzględnieniem norm kanadyjskich. Im wyższe byłyby wagi użyteczności tym wyższa byłaby liczba QALY uzyskanych w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii i bardziej korzystne wyniki analizy ekonomicznej.</p> <p>Na tej podstawie należy stwierdzić, że wykorzystanie norm kanadyjskich z wysokim prawdopodobieństwem wiązało się z konserwatywnym podejściem do rozważanego problemu decyzyjnego.</p> <p>Ref.:</p> <p>1. Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, et al. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. <i>Med Care</i>. 2016;54(1):98-105. doi:10.1097/MLR.0000000000000447</p> <p>2. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. <i>Pharmacoeconomics</i>. 2019;37(9):1165-1176. doi:10.1007/s40273-019-00811-7</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

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*	Uwagi

<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.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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