

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.36.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”

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:Roman Markowski

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

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 2023 r., poz. 826)

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 2022, poz. 2561)

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 2022, poz. 2561)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 2022 r., poz. 2561),

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

.....Pracownik Wnioskodawcy AbbVie Sp. z o.o.

.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25.10. 2023 r.

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

25. 10. 2023 r.

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 28, 29, 37, 47, 78	<p><i>Uwaga Analityków Agencji odnośnie kwalifikowania do badań U-ENDURE, U-EXCEED i U-EXCEL oraz do NMA chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, natomiast do Programu lekowego – chorych z ciężką postacią choroby.</i></p> <p>Komentarz: Przeszukanie baz informacji medycznej oraz przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał brak badań dotyczących populacji ograniczonej do choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim. Na podstawie danych z podobnych procesów refundacyjnych, założono a priori, iż w przypadku braku badań z udziałem populacji chorych na ChLC wyłącznie o nasileniu ciężkim włączane będą badania dla populacji szerszej, tj. z udziałem chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Należy pamiętać, że jest to spójne z zarejestrowanym wskazaniem a uwzględnienie również chorych z umiarkowaną postacią choroby nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy. Wnioskowana populacja obejmująca chorych z ChLC o nasileniu ciężkim znajduje odzwierciedlenie w praktyce klinicznej w Polsce. Warto podkreślić, że podejście to jest powszechnie stosowane i akceptowane przez AOTMiT, o czym świadczy m.in. proces refundacyjny dla wedolizumabu w leczeniu ChLC, który uzyskał pozytywną warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 142/2021), pomimo tego, że badania włączone do analizy obejmowały chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią ChLC, a Program lekowy dotyczy ciężkiej postaci tej choroby.</p>
Strona 29, 37	<p><i>Uwaga Analityków Agencji odnośnie włączenia do przeglądu przeprowadzonego w celu wykonania NMA badań Watanabe 2012 oraz Watanabe 2020, do których włączano dorosłych oraz młodzież (15-80 lat), natomiast do Programu lekowego kwalifikowani są jedynie dorośli chorzy.</i></p> <p>Komentarz: Do badań <i>Watanabe 2012</i> i <i>Watanabe 2020</i> włączono chorych w wieku ≥ 15 lat, natomiast wszystkie inne badania dla komparatorów dla UPA obejmowały chorych w wieku ≥ 18 lat. Należy podkreślić, że w przypadku obydwu ww. badań we wszystkich analizowanych ramionach średni wiek chorych przekraczał 30 lat. Nie stanowi to więc ograniczenia analizy, ponieważ średni wiek chorych uczestniczących w badaniu wskazuje, że w większości byli to chorzy dorośli.</p>
Strona 37	<p><i>Uwaga Analityków Agencji odnośnie włączonych do NMA badań Watanabe 2012 oraz Watanabe 2020, w których 100% uczestników badania stanowiła populacja Japońska, podczas gdy do NMA nie</i></p>

	<p><i>włączono badania Chen 2020, analizującego w większości chorych z populacji Chińskiej.</i></p> <p>Komentarz: Do badania <i>Chen 2020</i> włączono w większości chorych rasy azjatyckiej, a dodatkowo w badaniu tym zidentyfikowano znaczne różnice w porównaniu do innych badań włączonych do NMA w zakresie szeregu potencjalnych modyfikatorów efektu leczenia, w tym czasu trwania choroby, wartości CDAI na początku badania i odsetka chorych poddanych terapii lekiem immunomodulującym na początku badania oraz masy ciała. Włączenie tego badania byłoby niezasadne i wpłynęłoby na jakość wyników NMA. W przypadku badań <i>Watanabe 2012</i> oraz <i>Watanabe 2020</i> charakterystyka chorych była spójna z charakterystyką chorych włączonych do innych badań uwzględnionych w NMA. Pomimo istnienia różnic w umiejscowieniu zmian chorobowych, częstości wykonywania operacji czy w genetycznych czynnikach podatności na zachorowanie na ChLC pomiędzy chorymi rasy azjatyckiej i białej, porównywalne wartości wspomnianych modyfikatorów efektu leczenia są jednoznacznym dowodem na zbliżoną charakterystykę analizowanej populacji chorych w badaniach <i>Watanabe 2012</i> i <i>Watanabe 2020</i> a pozostałymi badaniami włączonymi do NMA. W związku z powyższym należy przyjąć, że uwzględnienie tych badań nie wpłynęło na heterogeniczność i tym samym jakość uzyskanych wyników.</p>
Strona 37	<p><i>Uwaga Analityków Agencji odnośnie braku badań długookresowych oraz skuteczności praktycznej dla skuteczności i bezpieczeństwa UPA.</i></p> <p>Komentarz: Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną UPA, jednak pomimo tego badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe, sformułowane na podstawie badań o wysokiej jakości i wiarygodności, mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Należy także podkreślić, że w raporcie przedstawiono dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa UPA dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. obejmującego 52. tygodnie leczenia. Co więcej, odnalezione i przedstawione w AKL przeglądy systematyczne potwierdziły trwałość efektów terapeutycznych osiągniętych podczas indukcyjnej terapii UPA.</p>
Strona 62	<p><i>Dla porównania UPA vs INF nie wykonano analizy ekonomicznej w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego.</i></p> <p>Ze względu na brak odnalezienia odpowiednich badań dla INF nie było możliwe przedstawienie wyników modelu w populacji BF. Brak takich badań jest spowodowany prawdopodobnie faktem, iż jest to pierwsza zatwierdzona terapia biologiczna w chorobie Leśniowskiego-Crohna, zatem nie istniały jeszcze standardy leczenia, a tym samym liniowość terapii. Pomimo dostępności nowszych terapii, inhibitory TNF alfa pozostają lekiem pierwszego rzutu w leczeniu chorób zapalnych jelit</p>

	<p>(w tym chorobie Crohn'a) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Gibble 2023⁶]. Jednakże należy mieć na uwadze, że w Analizie ekonomicznej możliwe było przeprowadzenie analizy CMA dla porównania UPA z INF bazując na modelowaniu w oparciu o dane dla populacji CCF, zaś same dane kosztowe, tj. dawkowanie INF jest takie samo w populacji CCF, jak i BF. Dodatkowo, analizując podobny proces dla upadacystynibu w populacji chorych na WZJG, można zauważyć analogiczną sytuację, tj. pomimo wnioskowania o łączną populację chorych, nie przedstawiono wyników porównania UPA vs INF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego [Rinvoq 2023⁷]. Zatem przyjęty w analizie schemat postępowania nie jest wyjątkiem i wynika z braku możliwości przedstawiania takich wyników.</p>
Strona 63	<p><i>Kolejnym ograniczeniem było przyjęcie arbitralnego założenia odnośnie terapii stosowanych w II linii. Należy zauważyć, iż założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości, jednak wartości alternatywne również wskazano arbitralnie.</i></p> <p>Komentarz: W ramach analiz przeanalizowano i przedstawiono wybór schematów leczenia: „Biorąc pod uwagę <u>prognozowane w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia udziały</u> poszczególnych technologii przyjęto, że na II linii leczenia w modelu (po niepowodzeniu terapii w programie lekowym) najczęściej stosowaną technologią będzie WED (w formie podania podskórnego w fazie leczenia podtrzymującego; w przypadku komparatora w postaci WED jako technologię modelowaną na II linii przyjęto UST; w gronie potencjalnych kandydatów pominięto inhibitory TNF-alfa, które jako technologie starszej generacji standardowo stosowane są na pierwszej linii leczenia w programie, a w przypadku INF dodatkowo nie wykonuje się badań dot. skuteczności po niepowodzeniu leczenia biologicznego).</p>
Strona 68	<p><i>Tym samym oszacowania dotyczące UPA oparto na liczebności pacjentów kwalifikujących się w minionych latach do leczenia ADA, INF, UST lub WED. Przyjęte założenie może nie uwzględniać pacjentów, którzy nie mogą / nie chcą być leczeni inhibitorami TNF alfa (INF, ADA) czy WED lub UST.</i></p> <p>Komentarz: Populację docelową oszacowano na podstawie danych historycznych populacji leczonej w ramach programu lekowego B.32 ze Statystyk NFZ oraz Sprawozdań NFZ. Szacowany przyrost populacji obejmuje także chorych, którzy nie mogą / nie chcą być leczeni inhibitorami TNF alfa (INF, ADA) czy WED lub UST, ponieważ bazując na danych historycznych pośrednio uwzględnia się takie same wyzwania jakie miały inne terapie wchodzące stopniowo do Programu lekowego B.32. Przykładowo dane dla liczby chorych po rozpoczęciu refundacji UST</p>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36894911/>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8030-zlecenie-25-2023>

	uwzględniają fakt, że część chorych wcześniej nie mogła być leczona innymi lekami.
Strona 70	<p><i>Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskodawca nie podjął próby oszacowania liczebności populacji, która nie może / ma przeciwwskazania do stosowania ADA, INF, UST czy WED, ale kwalifikowałyby się do terapii USP w ramach wnioskowanego programu lekowego.</i></p> <p>Komentarz: Jak wskazano w powyższym punkcie i piśmie przekazanym w ramach uzupełnień, taka populacja chorych jest pośrednio uwzględniana w analizie. Biorąc pod uwagę całościowy kształt oszacowań populacji oraz wyników analizy BIA, nie ma podstaw do wyodrębniania ww. populacji.</p>
Strona 69	<p><i>W związku z tym, że wnioskodawca nie oszacował liczby /odsetka pacjentów, u których konieczne będzie przedłużenie fazy indukcji oraz u których będą w ramach leczenia podtrzymującego stosowane dawki 15 mg UPA i 30 mg UPA, niemożliwym jest stwierdzenie czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.</i></p> <p>Komentarz: W ramach obu analiz uwzględniono odsetek chorych stosujących dawkę eskalującą w fazie leczenia podtrzymującego (Tabela 15. Strona 34 analizy BIA). Natomiast wpływ wydłużenia fazy indukcji testowano jedynie w Analizie ekonomicznej.</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁸

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*	Uwagi

⁸ 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.

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.