

**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.423.1.34.2024
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi (Caplacizumabum) w ramach programu lekowego „B.X Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową płamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”

*Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

**1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

## DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

### A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Paulina Anna Wyszomierska

██████████

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

██████████████████

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

██████████

██████████

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

Nie dotyczy

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

██

### B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;

- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

**C. Oświadczenie** (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
- 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
  - 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
  - 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
  - 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
  - 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1-3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

Paulina Anna Wyszomierska pracownik Sanofi Sp. z o.o., przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego Ablynx NV

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

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

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

...19.07.2024 Warszawa.....

.....

(data i miejscowość złożenia deklaracji)



(podpis osoby składającej deklarację)

## 2. Część II – Uwagi

### 1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdział, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna	<p>Kapłacyzumab posiada bardzo szeroką bazę dowodów naukowych umożliwiających kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, w tym randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie rejestracyjne III fazy HERCULES, 3-letnie przedłużenie badania randomizowanego i 30 doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej obejmujących ponad 2000 pacjentów z epizodem aTTP. W odnalezionych dowodach naukowych wykazano wysoką wartość kliniczną kapłacyzumabu. Terapia KPL + SoC w porównaniu z SoC dzięki szybkiemu zapobieganiu pojawienia się niedokrwienia narządowego pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań naczyniowych i neurologicznych aTTP, których leczenie stanowi kolejne obciążenie zarówno dla pacjenta jak i systemu opieki zdrowotnej. Co więcej, stosowanie KPL + SoC w porównaniu z SoC przekłada się również na zmniejszenie liczby dni, w których stosuje się uciążliwe dla chorego i związane z ryzykiem wystąpienia powikłań plazmaferezy (PEX), a także objętości przyjmowanych PEX oraz skróceniem czasu hospitalizacji oraz czasu przebywania pacjenta na oddziale intensywnej opieki medycznej. Warto także podkreślić, że wyniki badań klinicznych znalazły odzwierciedlenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Liczne doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej obejmujące dużą populację – jak na chorobę rzadką jaką jest aTTP – potwierdziły, że terapia KPL + SoC przyczynia się do szybkiej normalizacji liczby płytek krwi, uniemożliwiając tym samym tworzenie się zakrzepów skutkujących niedokrwionym uszkodzeniem narządów.</p> <p>Kapłacyzumab dodany do leczenia standardowego, jedyna aktualnie zarejestrowana opcja terapeutyczna dla epizodu aTTP, stanowi wysoce skuteczną – o istotności zarówno statystycznej, jak i klinicznej – odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów doświadczających nagłego, zagrażającego ich życiu epizodu aTTP, pozwalając na szybkie zatrzymanie postępującego epizodu choroby i zapobiegając jego poważnym powikłaniom. Jednocześnie w analizie ekonomicznej wykazano opłacalność stosowania kapłacyzumabu w warunkach polskich.</p>
Rozdz. 4.1.3.2. str. 25	<p>Dotyczy: definicji odpowiedzi na leczenie zastosowanej w badaniu HERCULES</p> <p>Odp.</p> <p>Kapłacyzumab w terapii aTTP został zarejestrowany przez EMA w 2018 roku. Stąd w trakcie projektowania oraz w trakcie trwania badania randomizowanego III fazy HERCULES obowiązywały definicje oceny skuteczności terapii sprzed publikacji Cuker 2021. Niemniej trzeba w tym miejscu wskazać, że w badaniu HERCULES oprócz czasu do normalizacji liczby płytek krwi analizowano także parametry ujęte w nowej proponowanej definicji odpowiedzi na leczenie tj. poziom dehydrogenazy mleczanowej LDH oraz markery uszkodzenia narządów.</p> <p>Wyniki badania HERCULES wskazały na numerycznie krótszy czas potrzebny do normalizacji markerów uszkodzenia narządów. W ramieniu KPL + SoC w porównaniu z PLC + SoC krótszy był czas do uzyskania normalizacji 3 markerów uszkodzenia narządów (LDH, troponiny sercowej I, kreatyniny w surowicy), którego mediana w grupie KPL + SoC wyniosła 2,86 dnia, natomiast w grupie kontrolnej 3,36 dnia. Wyniki poziomu LDH, troponiny sercowej I oraz kreatyniny w surowicy będące poza normą wskazują na wystąpienie uszkodzenia narządów spowodowanego ich niedokrwieniem. Im krótszy jest czas do ich normalizacji, tym krócej pacjent jest narażony na występowanie poważnych konsekwencji epizodu aTTP.</p> <p>Cuker 2021 <a href="https://ashpublications.org/blood/article/137/14/1855/475141/Redefining-outcomes-in-immune-TTP-an-international">https://ashpublications.org/blood/article/137/14/1855/475141/Redefining-outcomes-in-immune-TTP-an-international</a></p>
Rozdz. 4.1.4. str. 25 Rozdz. 5.3.2 str 51, Rozdz. 5.4 str 54	<p>Dotyczy: dowodów klinicznych dla populacji pacjentów w wieku 12–18 lat i ekstrapolacji wyników klinicznych z populacji dorosłych na populację pacjentów w wieku 12-18 lat</p> <p>Odp.</p> <p>Nabyta postać TTP zdecydowanie częściej występuje u dorosłych osób niż u dzieci i młodzieży. Przykładowo, w latach 1996–2012 do rejestru Oklahoma TTP–HUS Registry włączono 73 pacjentów, u których zdiagnozowano epizod aTTP, spośród których tylko 1 pacjent (1%) miał mniej niż 18 lat. Należy wskazać, że w badaniach randomizowanych w wybranych ośrodkach dopuszczano możliwość włączenia do badania dzieci i młodzieży (HERCULES: od ≥2 lat do 18 lat; TITAN: od ≥12 lat do 18 lat), jednak do obu badań nie zakwalifikowano żadnego pacjenta w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>Rejestracja terapii dla populacji dzieci i młodzieży została przeprowadzona przez EMA 2 lata po rejestracji dla populacji chorych dorosłych, tj. w czerwcu 2020 roku w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy opartej o model farmakokinetyczno- farmakodynamiczny. Rejestracja była</p>

	<p>przeprowadzona w czasie, gdy znane były już wyniki badania HERCULES, potwierdzające skuteczność leku w porównaniu z terapią standardową. Zatem w takiej sytuacji wymóg przeprowadzenia nowego badania w populacji dzieci i młodzieży, gdzie komparatorem byłaby terapia standardowa, budziłby wątpliwości natury etycznej.</p> <p>Co więcej, w ramach przeglądu systematycznego doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej zidentyfikowano 11 opracowań opisujących 17 przypadków stosowania kaplacyzumabu wśród pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Wyniki skuteczności KPL + SoC wśród osób w wieku poniżej 18 lat były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji dorosłych.</p> <p>Mając na uwadze powyższe argumenty, ekstrapolowanie wyników uzyskiwanych w populacji pacjentów dorosłych na populację pacjentów pediatrycznych wydaje się być wysoce uzasadnione.</p> <p><i>Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. (2013) Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 60(10):1676–1682.</i></p> <p><i>Muthurajah DS, George JN, Vesely SK, Terrell DR. (2012) Incidence, Age, and Gender of Children with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Associated with Severe, Acquired ADAMTS13 Deficiency. <i>Blood</i> 120(21):2196–2196.</i></p>
Rozdz. 4.1.4. str. 25	<p>Dotyczy: istotności klinicznej odpowiedzi na leczenie Odp.</p> <p>Kluczowe w toku terapii postępującego epizodu aTTP jest szybkie uzyskanie remisji (tj. prawidłowej liczby płytek krwi) poprzez zatrzymanie procesu powstawania zakrzepów, umożliwiającą zatrzymanie postępu choroby i związanych z nią uszkodzeń narządowych. Stosowanie KPL wraz z SoC w porównaniu z SoC wiązało się z istotnie statystycznym skróceniem czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wśród pacjentów leczonych KPL + SoC prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie było o 55% wyższe niż w przypadku pacjentów leczonych SoC (wskaźnik częstości zdarzenia (ang. event rate ratio) ERR = 1,55 [1,09; 2,19], wartość p = 0,01).</p> <p>Kliniczna odpowiedź na leczenie (ang. clinical response) została ujęta we wspomnianym powyżej i opisanym też w AWA konsensusie Cuker et al. opisującym definicje oceny skuteczności terapii opublikowane przez międzynarodową grupę roboczą TTP (<i>International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i>) w 2017 i 2021 roku. Odpowiedź na leczenie stanowi zatem uznany i odpowiedni punkt końcowy służący do oceny skuteczności leczenia epizodu aTTP z wykorzystaniem kaplacyzumabu.</p> <p>W procesie rejestracji kaplacyzumabu EMA uznała wyniki uzyskane w badaniu HERCULES za klinicznie istotne. Uzasadniono to faktem, że KPL umożliwia skrócenie czasu, podczas którego pacjent jest narażony na największe ryzyko zgonu, a także pozwala na zmniejszenie czasu ekspozycji na obciążające dla chorego zabiegi wymiany osocza. Szybsza normalizacja liczby płytek krwi jest pośrednią miarą korzyści klinicznej, ponieważ odzwierciedla szybszy powrót do zdrowia w trakcie ostrego epizodu aTTP i wiąże się z krótszym narażeniem na tworzenie się niebezpiecznych mikrozakrzepów, poprawiając rokowanie pacjenta.</p> <p>Kwestia istotności klinicznej odpowiedzi na leczenie była też przedmiotem dyskusji w trakcie oceny kaplacyzumabu przeprowadzonej przez brytyjską agencję HTA (NICE). W pozytywnej rekomendacji dla stosowania kaplacyzumabu wskazano, że pytani przez NICE eksperci kliniczni uznali czas do normalizacji płytek krwi jako odpowiedni surogat dla punktów końcowych obejmujących m.in. śmiertelność. Ekspert kliniczny wskazał, że im szybciej następuje normalizacja liczby płytek krwi, tym niższe jest ryzyko powikłań epizodu aTTP.</p> <p><i>Cuker 202. Dostęp: <a href="https://ashpublications.org/blood/article/137/14/1855/475141/Redefining-outcomes-in-immune-TTP-an-international">https://ashpublications.org/blood/article/137/14/1855/475141/Redefining-outcomes-in-immune-TTP-an-international</a></i></p> <p><i>EMA. (2018) Assessment report. Cablivi. International non-proprietary name: caplacizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004426/0000. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a></i></p> <p><i>NICE 2020. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197">https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197</a></i></p>
Rozdz. 4.1.4. str. 25	<p>Dotyczy: oceny wpływu terapii na śmiertelność pacjentów Odp.</p> <p>Ze względu na bardzo rzadki charakter występowania choroby, przeprowadzenie badania umożliwiającego ocenę wpływu stosowanej terapii na przeżycie pacjentów byłoby bardzo utrudnione i wymagało włączenia dużo wyższej liczby chorych oraz wymagałoby bardzo długiego czasu obserwacji, na co zwrócono też uwagę w ramach oceny przeprowadzonej przez brytyjską agencję HTA (NICE).</p>

	<p>Niemniej punkt końcowy obejmujący wystąpienie zgonu był oceniany zarówno w badaniach klinicznych HERCULES, TITAN jak i był raportowany w ramach doniesień rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, że liczba zgonów wśród leczonych kapłacyzumabem w porównaniu z postępowaniem standardowym była numerycznie niższa nie tylko w badaniach randomizowanych (1% vs 4%), ale też w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (średnia dla kapłacyzumabu 2% (zakres 0-9) a dla terapii standardowej 7% (zakres 0-15%)).</p> <p>NICE 2020. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197">https://www.nice.org.uk/guidance/ta667/resources/caplacizumab-with-plasma-exchange-and-immunosuppression-for-treating-acute-acquired-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-pdf-82609264160197</a></p>
Rozdz. 5.3.1 str 49	<p>Dotyczy: kwalifikacji do programu pacjentów z niepotwierdzoną aTTP w oczekiwaniu na wynik ADAMTS-13</p> <p>Odp.</p> <p>Trwający epizod aTTP stanowi stan zagrożenia życia, KPL powinien być podawany natychmiast po klinicznym rozpoznaniu aTTP, a oczekiwanie na potwierdzenie diagnozy byłoby w tym przypadku nieetyczne. Ocena ta jest spójna z opinią Konsultanta Krajowego, który opiniował program lekowy oraz spójna z opiniami ekspertów, którzy uczestniczyli w spotkaniu z analitykami AOTMiT. W związku z powyższym wnioskowany PL dopuszcza rozpoczęcie leczenia KPL w oczekiwaniu na potwierdzenie diagnozy wynikiem oznaczeń aktywności ADAMTS 13 oraz obecności inhibitora anty-ADAMTS13. Warto zaznaczyć, że wskazany element programu pozostał niezmienny względem poprzedniego procesu oceny kapłacyzumabu, w którym program został przez AOTMiT oceniony jako dobrze przygotowany.</p> <p>Jednocześnie zapisy proponowanego PL w znacznym stopniu ograniczają pulę pacjentów, u których w przypadku braku niskiej aktywności ADAMTS13 i/lub braku obecności inhibitora anty-ADAMTS13, terapia KPL będzie przerywana. Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego PL wymagają przeprowadzenia szczegółowej oceny prawdopodobieństwa występowania aTTP u chorego kwalifikowanego do leczenia KPL w oczekiwaniu na wyniki parametrów ADAMTS13, minimalizując jednocześnie ryzyko włączenia do leczenia pacjentów z diagnozą inną niż aTTP.</p> <p>W związku z powyższym, pomimo iż diagnostyka różnicowa TMA przeprowadzana bez dostępu do parametrów ADAMTS13 wymaga wnikliwości i doświadczenia, wydaje się, że przy zapisach proponowanego PL i obecnie stosowanych metodach diagnostycznych aTTP ryzyko błędnego rozpoznania choroby na podstawie jej objawów klinicznych jest niewielkie i ograniczone jedynie do wyjątkowych przypadków.</p> <p>W badaniu HERCULES pomimo tego, że diagnoza aTTP była określana jedynie na podstawie obrazu klinicznego, tylko u 5% pacjentów nie było możliwe potwierdzenie klinicznej diagnozy aTTP. W zacytowanym w AWA opracowaniu Maanaoui 2020 niewłaściwe rozpoznanie choroby dotyczyło 6% pacjentów, nie 8% pacjentów (3/50 osób), co jest wynikiem zbliżonym do wartości z badania HERCULES.</p> <p>Odsetek niepotwierdzonych diagnoz z badania HERCULES został uwzględniony w obliczeniach analizy wrażliwości w ramach BIA. W analizie tej przyjęto konserwatywne założenia, że pacjenci z niepotwierdzoną diagnozą będą otrzymywać kapłacyzumab przez 5 dni. Tymczasem, wyniki badań parametrów ADAMTS mogą być dostępne znacznie szybciej, szczególnie w dużych ośrodkach hematologicznych, w jakich najprawdopodobniej realizowany będzie program lekowy. Pomimo przyjęcia konserwatywnych założeń dotyczących czasu oczekiwania na wyniki, zarówno wydatki inkrementalne ogółem, jak i wydatki na kapłacyzumab są w przypadku tego wariantu analizy wrażliwości o 1% wyższe niż w wariantcie podstawowym. Zastosowanie analogicznego wzrostu kosztów w analizie CUA prowadzi do wzrostu wyznaczonego współczynnika ICUR również o 1%, co nie wpływa na wnioski dotyczące opłacalności kapłacyzumabu.</p>
Rozdz. 5.3.1 str 50	
Rozdz. 5.3.1 str 50	

Rozdz. 5.3.1 str 50	Dotyczy struktury modelu w zakresie złożoności formuł i zastosowania formuł warunkowych Odp. Złożoność formuł użytych w obliczeniach nie wpływa na ich wiarygodność. Formuły warunkowe są standardowo stosowane w modelowaniu matematycznym i pozwalają na poprawne prowadzenie obliczeń.
Rozdz. 5.3.1 str 50	Dotyczy struktury modelu w zakresie modelowania zdarzeń związanych z mikroangiopatiami Odp. Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa jest chorobą ultraradką, co znacząco ogranicza zakres dostępnych danych o ryzyku poszczególnych zdarzeń u pacjentów po epizodzie aTTP. W ramach przeprowadzonych obliczeń zamiast modelowania odrębnie poszczególnych możliwych powikłań aTTP zdecydowano się uwzględnić łącznie efekt różnych potencjalnych komplikacji w postaci uwzględnienia współczynnika SMR. Pominięcie aspektu kosztowego tych komplikacji – poza uproszczeniem modelu i ograniczeniem poziomów niepewności oszacowań – ma dodatkowo charakter konserwatywny, ponieważ można oczekiwać, że ze względu na obciążenie chorobą w trakcie leczenia epizodu aTTP ryzyko powikłań związanych z mikroangiopatiami jest większe w ramieniu pacjentów leczonych z zastosowaniem SOC.
Rozdz. 5.3.1 str 50	Dotyczy struktury modelu w zakresie zastosowanej techniki modelowania Odp. Model mikrosymulacyjny jest modelem zdecydowanie bardziej złożonym niż model kohortowy, niezbędne jest w nim uzyskanie zdecydowanie szerszych danych w zakresie niepewności analizowanych parametrów. Zastosowanie modelu mikrosymulacyjnego prowadzi do zwiększenia niepewności przeprowadzanych obliczeń. Dodatkowo, stabilny model mikrosymulacyjny będzie generował wyniki deterministyczne zbieżne z wynikami modelu kohortowego. Modelowanie w postaci mikrosymulacji byłoby wskazane tylko w sytuacji, gdyby znane były dokładne charakterystyki początkowe pacjentów odzwierciedlające rzeczywisty i aktualny stan chorych, którzy będą w Polsce leczeni. Takie dane z oczywistych względów nie są dostępne wnioskodawcy właśnie ze względu na wysoką heterogeniczność populacji, z jaką mamy do czynienia w przypadku aTTP będącej chorobą ultraradką.
Rozdz. 5.3.1 str 50	Dotyczy modelowania wystąpienia nawrotu po pierwszym epizodzie aTTP Odp. Ze względu na to, że aTTP jest chorobą rzadką, możliwości w zakresie przeprowadzenia badań pozwalających na precyzyjne określenie efektu zastosowania terapii przy kolejnym nawrocie są ograniczone. Mając to na uwadze, założenie powtórzenia efektu leczenia uzyskanego po pierwotnie udanej terapii, stanowi w ocenie autorów najlepsze możliwe oszacowanie rzeczywistej skuteczności KPL przy jego ponownym użyciu i generuje najmniejszą niepewność wyników. Założenie to ma swoje podstawy w mechanizmie działania leku, który jest stały, niezależnie od tego, czy terapia była już stosowana uprzednio. Co więcej, również wyniki badania post-HERCULES i raportowane efekty zastosowania po raz kolejny KPL w terapii pacjentów z aTTP wydają się potwierdzać zasadność przyjętych założeń o zachowaniu parametrów skuteczności leku przy kolejnym epizodzie. W badaniu tym kapłacyzumab został ponownie zastosowany u 9 pacjentów, poprzednio leczonych już KPL i u wszystkich tych pacjentów uzyskano ustąpienie objawów. U żadnego z tych chorych nie nastąpił zgon. Mediana liczby dni stosowania plazmaferezy w ramieniu KPL+SOC w terapii kolejnego epizodu aTTP w badaniu post-Hercules wynosiła 5 dni, tj. tyle samo, ile wyniosła mediana liczby dni przeprowadzania plazmaferezy w badaniu HERCULES. Czas trwania hospitalizacji w przypadku kolejnego epizodu aTTP w badaniu post-HERCULES w ramieniu KPL+ SOC był natomiast numerycznie niższy niż pierwszy epizod leczenia KPL+SOC w badaniu HERCULES (mediana 7 dni vs 9 dni), jednak mediana czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii była już taka sama dla obu porównywanych etapów leczenia (3 dni). Łącznie na podstawie zestawionych wartości można szacować, że skuteczność leczenia KPL w trakcie kolejnego epizodu była nie gorsza niż przy pierwszym podaniu leku. Decyzja o uwzględnieniu w modelu tylko jednego kolejnego epizodu aTTP służy natomiast uproszczeniu analizy i ograniczeniu poziomów jej niepewności wynikającej z konieczności symulowania kolejnych zdarzeń. Jednocześnie jednak ze względu na to, że dane z badania post-Hercules sugerują, że w ramieniu SOC ryzyko ponownego epizodu jest większe, zastosowane uproszczenie ma charakter konserwatywny.
Rozdz. 5.3.1 str 50	Dotyczy naliczania kosztów stanów zdrowia Odp. Założenie o dożywnym charakterze <u>zaburzeń funkcji poznawczych</u> oparte jest o opinię ekspertów, konsultowanych w trakcie prac nad oryginalnym globalnym modelem obliczeniowym. Ponieważ jednocześnie eksperci ci wskazali, że stan pacjentów z <u>zaburzeniami neuropsychologicznymi</u> poprawia się z upływem czasu, zgodnie z danymi literaturowymi w modelu przyjęto, że czas trwania tych zaburzeń trwa rok. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 15) przeprowadzane są obliczenia, przy których koszt leczenia powikłań długoterminowych jest – w całym horyzoncie analizy - kilkakrotnie niższy niż w



	<p>scenariuszu podstawowym obliczeń, co może pozwolić ocenić wpływ ewentualnej poprawy stanu zdrowia pacjenta na koszty w perspektywie wieloletniej. Wynik ICUR dla tego scenariusza jest o 0,6% wyższy niż w scenariuszu podstawowym, co wskazuje że ryzyko związane z pominięciem ewentualnej poprawy stanu pacjenta na wyniki ekonomiczne jest pomijalny - wynik tego scenariusza nie zmienia wniosku z analizy.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 str 51</p>	<p>Dotyczy charakterystyki wejściowej pacjentów Odp. Charakterystyka populacji docelowej na bazie badania HERCULES jest poprawnym sposobem obliczeniowym, ściśle połączonym z modelowanymi efektami zdrowotnymi, również określonymi w oparciu o wyniki badania HERCULES. Dodatkowo zauważyć można, że rozkład kluczowych elementów tej charakterystyki – tj. wiek chorych i odsetek kobiet jest uwzględniany w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Dodatkowym wsparciem dla przyjętych założeń w zakresie charakterystyki chorych z badania HERCULES może być podsumowanie wyników badań RWD, w których – przeciętnie – charakterystyka populacji była bardzo podobna do tej z randomizowanego badania klinicznego. Średni wiek pacjentów w badaniach RWD to 40,6-55 lat, podczas gdy w badaniu HERCULES było to [REDACTED]; w badaniach RWD kobiety stanowiły 53-90% chorych – w badaniu HERCULES: [REDACTED] chorych; terapia KPL stosowana była w ramach pierwszego epizodu u 40%-100% pacjentów z prób RWD i u [REDACTED] w badaniu HERCULES. Wśród dostępnych danych RWD wyróżnić można ponadto opracowanie Coppo 2023, które opisuje zbiorczo wyniki pacjentów projektu Capla 500+ i w ramach którego zestawiono dane blisko 900 pacjentów z 10 państw. Charakterystyka pacjentów w tym zestawieniu tj. średni wiek 46 lat i odsetek kobiet na poziomie 67% [REDACTED]. W oparciu o powyższe dane dla ponad 2200 pacjentów włączonych do badań RWD można oczekiwać, że charakterystyka polskiej populacji pacjentów z aTTP również będzie podobna do tych raportowanych przez ośrodki zagraniczne.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 str 51</p>	<p>Dotyczy uwzględnienia w analizie kosztów pośrednich Odp. Wytyczne oceny technologii medycznych oraz rozporządzenie o minimalnych wymaganiach stawianych analizom HTA stanowiącym załącznik do wniosku refundacyjnego wskazują, iż do przeprowadzenia wiarygodnej analizy ekonomicznej niezbędne jest modelowanie wyników z perspektywy płatnika publicznego i łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Złożone analizy zawierały pełen zestaw wyników z uwzględnieniem wymaganych perspektyw wskazanych w wytycznych i rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach. Zauważyć ponadto należy, że przy otrzymanych wynikach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskować można, że ewentualne uwzględnienie kosztów pośrednich, dodatkowo uwypukliłoby korzyści z zastosowania ocenianej technologii i nie zmieniłoby wniosku z analizy. Tym samym obecne podejście ma charakter konserwatywny.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 str 51</p>	<p>Dotyczy użyteczności stanów zdrowia w zakresie użyteczności w stanie remisji i wykorzystania danych z fazy przedłużonej Odp. W każdym z odnalezionych źródeł danych dotyczących użyteczności w fazie remisji (tj. użyteczności, którą w analizie podstawowej określono w oparciu o dane z fazy przedłużonej) ocena jakości życia pacjentów dokonywana była z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Wyniki tego kwestionariusza obejmują opis jakości życia w kilku odrębnych domenach i każdorazowo wykorzystanie ich do jakichkolwiek obliczeń odnoszących się do użyteczności stanu zdrowia na skali 0-1 wymaga wykorzystania algorytmu mapowania. Model mapowania z publikacji Rowen 2009 wydaje się być najczęściej stosowanym rozwiązaniem dla takiego mapowania i był stosowany w wielu analizach ekonomicznych, w tym analizach ocenianych już przez AOTMiT (np. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/291/AWA/OT.4331.46.2020_Cuprior_AWA_2021.01.14_BIP_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/291/AWA/OT.4331.46.2020_Cuprior_AWA_2021.01.14_BIP_REOPTR.pdf</a>) . W przeglądzie systematycznym algorytmów mapowania z roku 2019 (<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s40258-019-00467-6">https://link.springer.com/article/10.1007/s40258-019-00467-6</a>) zidentyfikowano jedynie 3 opracowania opisujące konwersję danych z kwestionariusza SF-36 na wynik użyteczności – poza wzmiankowaną publikacją Rowen 2009 była to jeszcze praca Ara 2008 (<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18489495/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18489495/</a>), która zawiera starszy i prostszy model dopasowania, bez uwzględnienia interakcji pomiędzy domenami kwestionariusza SF-36 oraz analiza Kim 2014 (<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248494/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248494/</a>), w której wyniki dopasowane zostały do populacji w</p>

	<p>Korei. W porównaniu z tymi pracami, algorytm z pracy Rowen 2009 wydaje się być lepszym modelem dla wyznaczenia użyteczności stanu zdrowia w oparciu o dane kwestionariusza SF-36 na potrzeby przeprowadzonej analizy.</p> <p>W oparciu o raportowane wyniki tego kwestionariusza w ramach przeprowadzonych obliczeń własnych dla każdej z włączonych do analizy prac estymowano użyteczność stanów zdrowia populacji z tych badań w oparciu o algorytm Rowen 2009 (poza pracą Burns 2018, w której odpowiednie obliczenia były już uprzednio przeprowadzone). We wszystkich odnalezionych pracach wykorzystywano ten sam kwestionariusz (SF-36) i jednocześnie do wyznaczenia użyteczności użyto tego samego algorytmu (Rowen 2009).</p>
Rozdz. 5.3.2 str 51	<p>Dotyczy użyteczności stanów zdrowia w zakresie dostosowania modelu do warunków polskich Odp.</p> <p>Przyjęcie charakterystyki populacji docelowej na bazie badania HERCULES jest poprawnym sposobem obliczeniowym, ściśle połączonym z modelowanymi efektami zdrowotnymi, również określonymi w oparciu o wyniki badania HERCULES. W ocenie autorów przyjęcie w obliczeniach parametrów populacyjnych z badania HERCULES jest wyborem najlepszych z dostępnych danych.</p>
Rozdz. 5.3.2 str 51	<p>Dotyczy użyteczności stanów zdrowia w zakresie użyteczności dla zdarzeń niepożądanych Odp.</p> <p>Ocena użyteczności dla stanów zdrowia, o charakterze uzupełniającym dla głównych stanów modelu, jakimi są zdarzenia niepożądane często ma charakter uproszczony i odwołuje się do opracowań wykraczających poza kontekst danej jednostki chorobowej (przykładem bardzo aktualnej analizy ekonomicznej, w której zastosowano to rozwiązanie i nie wzbudziło ono wątpliwości AOTMiT jest opracowanie dla preparatu Lupkynis <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/018/AW/18_AW_OT.423.0.1.2024_Lupkynis_A_E.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/018/AW/18_AW_OT.423.0.1.2024_Lupkynis_A_E.pdf</a>).</p> <p>W kontekście ultra rzadkiej choroby, jaką jest aTTP, określenie użyteczności wielu konkretnych stanów zdrowia dodatkowo współwystępujących z aTTP wydaje się wykraczać poza możliwości jakiegokolwiek badania klinicznego. W badaniu HERCULES, a więc jednym z największych kiedykolwiek przeprowadzonych badań w populacji z aTTP, niemal każde z poszczególnych zdarzeń niepożądanych wystąpiło tylko u kilku osób łącznie w obu ramionach.</p> <p>Cytowana i wykorzystana w analizie ocena jakości życia pacjentów z sepsą leczonych na ogólnym oddziale szpitalnym z opracowania Wu 2018 jest prawidłowa, natomiast w cytowanej pracy jest też opisana wyraźnie niższa jakość życia pacjentów na oddziale intensywnej opieki. W ramach uzupełniających obliczeń technicznych określono, że różnica wygenerowana przy założeniu alternatywnego spadku użyteczności stanu zdrowia, tj. 0,86 (=0,96-0,1) zamiast 0,37 w modelu przekłada się – po skorygowaniu o czas trwania zdarzenia (28 dni) i różnicę w częstości występowania infekcji pomiędzy ramionami (4,2% w ramieniu KPL+SOC i 2,7% w ramieniu SOC) na 0,00056 QALY, która to zmiana pozostaje bez znaczenia dla wniosków z analizy. Zauważyć ponadto należy, że w obliczeniach konserwatywnie spadki użyteczności związane z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi naliczono w horyzoncie 28 dni, tj. w szczególności znacznie dłużej, niż wynika z przytoczonej pracy Wu 2018.</p>
Rozdz. 5.3.2 str 51	<p>Dotyczy użyteczności stanów zdrowia w zakresie użyteczności związanej z depresją Odp.</p> <p>Brak modelowania nakładających się obciążeń obniżających jakość życia ma charakter konserwatywny. Przyjęte uproszczenia stanowią ponadto odpowiedź na ograniczoną jakość dostępnych danych i wynikają z prób minimalizowania wpływu niepewnych efektów i zależności na wnioskowanie.</p>
Rozdz. 5.3.3 str 52	<p>Dotyczy walidacji konwergencji i porównania wyników analizowanego modelu i modelu PBAC. Odp.</p> <p>Założenia dla oryginalnego modelu złożonego do PBAC, w którym przyjmuje się brak śmiertelności w pierwszym cyklu, zostały poddane krytycznej ocenie przez PBAC i w uzupełniających obliczeniach zastosowano tam parametry śmiertelności w pierwszym cyklu, tj. uwzględniono ryzyko zgonu związane bezpośrednio z epizodem. Założenia dla tych obliczeń są bardzo podobne do założeń ocenianej analizy: model PBAC: 0,93% w ramieniu KPL i 10,26% w ramieniu SOC; złożona analiza: 2,6% w ramieniu KPL, 10,5% w ramieniu KPL + SOC.</p> <p>Zdecydowanie odmiennie natomiast jest modelowana śmiertelność w stanie remisji – w modelu PBAC jest to śmiertelność odpowiadająca populacji ogólnej (z wyjątkiem kilku procent pacjentów, u których w trakcie epizodu wystąpił udar lub zawał), natomiast w złożonej analizie śmiertelność ta jest modelowana z wykorzystaniem współczynnika SMR.</p>

	<p>Wydaje się, że to właśnie założenie śmiertelności w populacji z aTTP niemal nie odbiegającej od wyników w populacji ogólnej oraz młodszej wyjściowo populacji (wiek początkowy ok. 40 lat) i dłuższego horyzontu analizy (60 lat) skutkuje tak wysokim wynikiem w zakresie lat życia w analizie ocenianej przez PBAC.</p> <p>Jednocześnie zauważyć należy, że model PBAC i złożona analiza były opracowane w odstępie kilku lat, zatem bazują na innym zestawie danych i że obecnie dostępny jest szerszy zakres informacji.</p>
<p>Rozdz. 5.4 str 54</p> <p>Rozdz. 10, str 68</p>	<p>Dotyczy konstrukcji modelu i uwzględnionych stanów zdrowia</p> <p>Odp.</p> <p>Pominięcie wielokrotnych nawrotów aTTP ma charakter konserwatywny. Stany zdrowia takie jak udar mózgu, niewydolność/zawał serca są pośrednio modelowane przez uwzględnienie współczynnika SMR, natomiast pominięcie kosztów tych stanów oraz spadku użyteczności z nimi związanych ma charakter konserwatywny, a ponadto służy uproszczeniu analizy i ograniczeniu źródeł niepewności.</p>
<p>Rozdz. 5.4 str 54</p> <p>Rozdz. 10, str 68</p>	<p>Dotyczy użyteczności stanów zdrowia</p> <p>Odp.</p> <p>Zastosowane w obliczeniach uproszczenia (mapowanie wyników pomiędzy kwestionariuszami czy odwołanie do użyteczności stanów zdrowia pacjentów bez aTTP przy ocenie wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia) nie odbiegają od rozwiązań stosowanych powszechnie w analizach ekonomicznych, w tym analizach dla chorób, dla których baza dowodowa w zakresie użyteczności jest naturalnie większa.</p> <p>W każdym przypadku w przyjmowanych założeniach opierano się o najlepsze możliwe dane przy poczynieniu uzasadnionych założeń. Szczegółowe odniesienia do poszczególnych wątpliwości związanych z użytecznościami stanów zdrowia zamieszczone zostały wyżej (odwołania do uwag z rozdz. 5.3.2, str. 51).</p>
<p>Rozdz. 5.4 str 54</p> <p>Rozdz. 10, str 68</p>	<p>Dotyczy oceny jakości danych literaturowych, w szczególności w odniesieniu do analiz ekonomicznych i źródeł danych o użytecznościach</p> <p>Odp.</p> <p>Przedłożona analiza cechuje się wysoką wiarygodnością danych służących do oceny efektywności analizowanych interwencji, w tym zróżnicowania efektywności dla interwencji i komparatora, pomimo faktu, iż dotyczy choroby ultra rzadkiej, jaką jest aTTP.</p> <p>W ramach analizy przeprowadzono przeglądy systematyczne dla analiz ekonomicznych i dla użyteczności stanów zdrowia. Charakterystyka odnalezionych w ich wyniku opracowań została zamieszczona w tabelach w aneksie do analizy ekonomicznej. W przypadku analiz ekonomicznych zakres opisanych parametrów poszczególnych badań obejmuje wskazanie populacji, porównywanych interwencji, sposobu modelowania, horyzontu u długości cyklu, użytej stopie dyskontowej, państwa oraz perspektywy analizy. W przypadku opracowań dotyczących jakości życia i użyteczności w ramach charakterystyki uwzględnionych opracowań zamieszczono informację o włączonej do analizy populacji, państwie, metodzie pomiaru jakości życia i liczbie pacjentów w badaniu.</p> <p>Zakres wymagań dla analiz ekonomicznych składanych z wnioskiem HTA nie wskazuje szczegółowo jakie elementy charakterystyki tych publikacji powinny być uwzględnione w opracowaniach, a wskazane powyżej zestawienia parametrów opisywanych prac wydają się zawierać wszystkie najbardziej kluczowe z punktu widzenia wykorzystania w analizie elementy.</p>
<p>Rozdz. 6.3 Str 57, tab. 46</p>	<p>Dotyczy rocznej wielkości dostaw</p> <p>Odp.</p> <p>Liczba opakowań w BIA odpowiada deklaracji dostaw we wniosku.</p>
<p>Rozdz. 5.1.1, str 40</p> <p>Rozdz 5.4 str 53</p> <p>Rozdz. 10 str 67</p>	<p>Dotyczy uwzględnienia rytuksymabu</p> <p>Odp.</p> <p>Rytuksymab był stosowany jako element terapii SOC w badaniu HERCULES u 43% pacjentów. Implementowana w modelu efektywność tej terapii – stosowanej samodzielnie lub łącznie z KPL uwzględnia zatem ewentualny wpływ rytuksymabu na wyniki kliniczne.</p> <p>Mając jednak na uwadze fakt, że lek jest stosowany w Polsce off-label i że w momencie składania wniosku skala wykorzystania rytuksymabu w leczeniu aTTP była autorom opracowania nieznana (w AWA wskazano, że było to odpowiednio 1, 4, i 6 pacjentów rocznie w latach 2021-2023), zdecydowano się pominąć koszty tego leku.</p> <p>Uwzględnienie rytuksymabu w ramach SOC będzie stanowiło element kosztów co najwyżej nieróżniących, ponieważ lek ten może być wykorzystany zarówno w ramieniu KPL+SOC, jak i SOC. Równocześnie wyniki badań randomizowanych HERCULES i TITAN wskazują, że w ramieniu KPL leczenie rytuksymabem zostało wdrożone u niższego odsetka pacjentów niż w ramieniu SOC (HERCULES: 39% vs 48%, brak informacji o istotności statystycznej różnicy, TITAN: 6% vs 23%, różnica istotna statystycznie). W związku z powyższym, pominięcie dodatkowego kosztu, jaki wiąże się z zastosowaniem rytuksymabu u części pacjentów ma charakter konserwatywny.</p>

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

## 2) Uwagi do analiz wnioskodawcy

### 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

<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.

### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

<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.

**Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych****Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB**

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

- Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
  - 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
  - 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
  - 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
  - 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
  - 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.