

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

Formularz zgłaszania uwag do analiz weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.44.2024
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none">• Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Granulat w saszetce, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167172704,• Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Granulat w saszetce, 60 mg + 40 mg + 80 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167173305,• Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 37,5 mg + 25 mg + 50 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167149409,• Kaftrio, Ivacaftorum + Tezacaftorum + Elexacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg + 50 mg + 100 mg, 56, tabl., GTIN: 00351167143902,• Kalydeco, Ivacaftorum, Granulat w saszetce, 75 mg, 28 saszetka, GTIN: 00351167174302,• Kalydeco, Ivacaftorum, Granulat w saszetce, 59,5 mg, 28, saszetka, GTIN: 00351167175309,• Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 75 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167144503,• Kalydeco, Ivacaftorum, Tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 00351167136201, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na mukowiscydozę (ICD-10: E84)”

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 AOTMiT².

1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analiz 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 z późn. zm.)

² 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:

██

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

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:

██

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

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.

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

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.

25.10.2024 Warszawa

.....

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

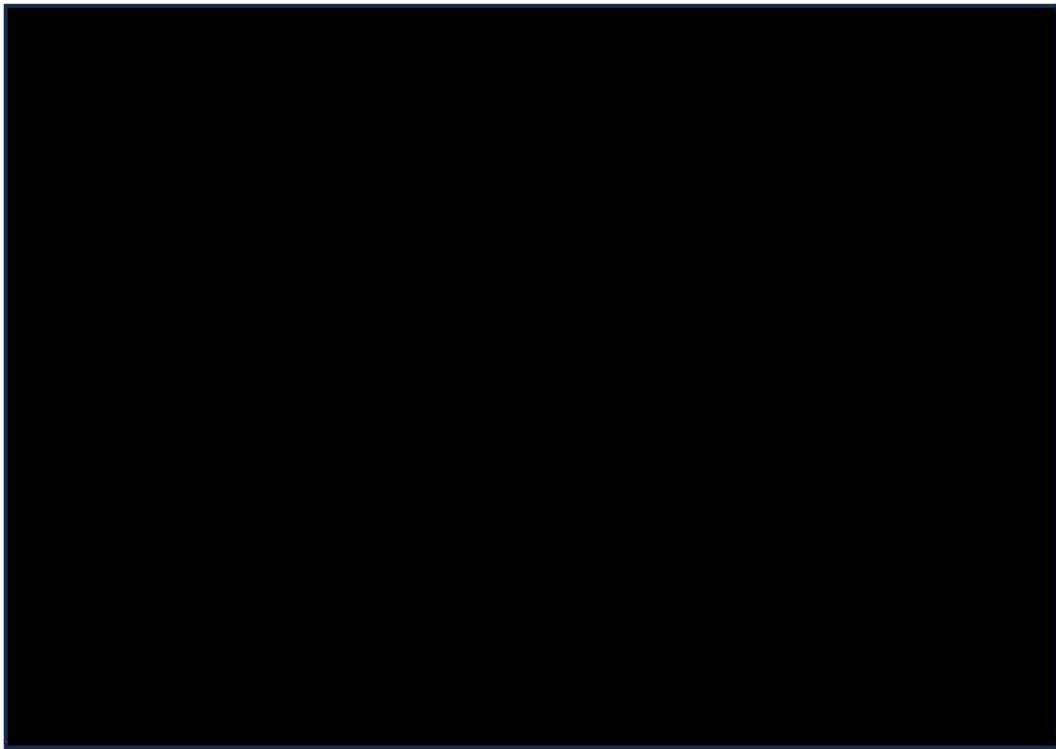
<p>Numer *</p> <p>(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Rozdział 5.3.4. Str. 93</p>	<p>Dotyczy obliczeń AOTMiT uwzględniających alternatywną parametryzację modelu tj.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak uwzględnienia spadku compliance po fazie ostrej; 2. brak uwzględnienia wzrostu HSU (health state utility) związanego ze stosowaniem leczenia modulatorami CFTR; 3. uwzględnienie wartości HSU (health state utility) na podstawie pracy Schechter 2015; 4. brak skuteczności w zakresie spadku redukcji ppFEV1 dla CFTR po 192 tyg. lub po 10 latach od zakończenia fazy ostrej oraz wszystkie połączenia ww. scenariuszy. <p>Vertex uważa, że te analizy są spekulatywne i nie oddają w pełni wartości transformacyjnej modulatorów CFTR dla pacjentów z mukowiscydozą.</p> <p>W odniesieniu do punktu 1. po fazie ostrej zastosowano compliance na poziomie 80% we wszystkich terapiach modulatorami CFTR w modelu, aby odzwierciedlić zgodność z leczeniem oczekiwaną w rzeczywistych warunkach. Szacunek ten opierał się na wynikach retrospektywnego badania kohortowego, które analizowało wpływ iwakaftoru na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w amerykańskiej bazie danych roszczeń administracyjnych (Suthoff et al., 2016). Badanie wykazało, że wśród 79 pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą, którym przepisano iwakaftor między 1 stycznia 2012 r. a 31 lipca 2014 r., średni wskaźnik posiadania leków wyniósł 0,8. Pomimo niższego compliance niż obserwowanego w warunkach badania klinicznego, badanie to wykazało korzyści kliniczne zgodne z tymi obserwowanymi w badaniach klinicznych i innych badaniach obserwacyjnych. Na przykład, retrospektywna analiza roszczeń wykazała 49,9% spadek odsetka pacjentów hospitalizowanych z dowolnego powodu po rozpoczęciu stosowania iwakaftoru (P=0,021). Jest to bardzo podobne do skuteczności klinicznej obserwowanej przy stosowaniu iwakaftoru w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3, które wykazało 37% redukcję płucnych zaostrzeń wymagających hospitalizacji w ciągu 48-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu z placebo (Ramsey et al., 2011). W związku z tym, skuteczność modulatorów CFTR w czasie nie została skorygowana. Ponadto, Giron et al. (2022) przeprowadzili badanie ambispektywne (zarówno retrospektywne, jak i prospektywne) w celu oceny wpływu zgodności z leczeniem na różne terapie, w tym modulator CFTR. Badanie wykazało, że wśród 57 dorosłych z mukowiscydozą nie było różnicy w liczbie zaostrzeń płucnych i ppFEV1 między pacjentami o MPR (ang. medication possession ratio) <50%, 50%-80% i >80% (Girón et al., 2022).</p>

Odnosnie do tego punktu, zwracamy rowniez uwage, ze watpliwosci AOTMiT zwiazane z danymi wykorzystanymi w szacowaniu spadku compliance, a ktore dotycza okresu w ktorym zbierane byly dane (pandemia COVID), nie znajduja potwierdzenia w piśmiennictwie – patrz *Merlo, C. et al.*

Clinical outcomes in concurrent elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) treated vs. ineligible cohorts in the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) during COVID-19
Journal of Cystic Fibrosis, Volume 23, S51.

W odniesieniu do punktu 2. Vertex wierzy i wykazal, zarowno w badaniach, jak i w rzeczywistych badaniach, ze modulatory CFTR maja znaczący wpływ na jakośc zycia (QoL), nie tylko pod wzgledem poprawy funkcji pluc, ale takze w innych obszarach, takich jak zmniejszenie zmęczenia, lepsze trawienie i poprawa samopoczucia psychicznego. Pacjenci podkreślaja efekty terapii modulatorami, takie jak zwiększenie energii, mniejsza liczba infekcji i zdolność do uczestniczenia w codziennych aktywnościach. W związku z tym, nie uwzględnienie wzrostu HSU specyficznego dla tych modulatorów może prowadzić do zanizenia rzeczywistych korzyści z leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych fazy 3, leczenie Kaftrio+Kalydeco wykazalo znaczące korzyści w wielu pozaplucnych domenach CFQ-R, w tym w zakresie funkcjonowania fizycznego, społecznego, percepcji zdrowia, witalności i obciążenia leczeniem. Model ekonomiczny uwzględnia te korzyści, wprowadzając wzrost użyteczności specyficzy dla leczenia – to znaczy, wzrost użyteczności powyżej tego, co przewidziano na podstawie ppFEV1 – dla pacjentów leczonych Kaftrio+Kalydeco. Wielkośc tego wzrostu użyteczności została oszacowana na podstawie analizy post-hoc, w której zastosowano algorytm oceny preferencji CFQ-R-8D do obliczenia użyteczności zdrowotnych na podstawie danych CFQ-R zebranych w obserwacyjnym badaniu Kaftrio+Kalydeco, TRAJECTORY, gdzie wykazano korzyść użyteczności na poziomie 0,0894. Vertex podtrzymuje, ze ta korzyść powinna być uwzględniona w ocenie. Ten specyficzy dla leczenia wzrost użyteczności został uwzględniony przez NICE w ich ostatniej pozytywnej rekomendacji dla ocenianych modulatorów CFTR (NICE lipiec 2024 - sekcja 3.22 w dokumencie).

W odniesieniu do punktu 3. NICE, w dokumencie TA988 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta988/resources/ivacaftortezaaftorelexacaftor-tezacaftorivacaftor-and-lumacaftorivacaftor-for-treating-cystic-fibrosis-pdf-82615917119173>) wskazuje, ze dane z badania Schechter 2015 mogą nie w pełni odzwierciedlac szersze korzyści dla jakości zycia wynikające z użycia modulatorów CFTR. Ostatecznie komitet NICE doszedł do wniosku, ze użycie danych z badania Acaster et al. (2015) było najbardziej odpowiednim źródłem danych, poniewaz odzwierciedla większe różnice w HSU w różnych stanach zdrowia, lepiej dostosowując się do wyników raportowanych przez pacjentów.

	<p>W odniesieniu do punktu 4. założenie redukcji skuteczności po 192 tygodniach, przy jednoczesnym utrzymaniu kosztów leczenia, nie jest uzasadnione, szczególnie w świetle danych wskazujących, że redukcja spadku ppFEV1 dla CFTR utrzymuje się w dłuższej perspektywie obserwacji. Dane te są w trakcie publikacji, dlatego nie mogą jeszcze zostać udostępnione szerokiej publiczności. Poniżej znajduje się wykres zawierający dane (dane poufne), które wyraźnie wskazują na utrzymanie redukcji spadku ppFEV1 dla CFTR w dłuższym okresie obserwacji. Te efekty modulacji CFTR w całej klasie terapii oraz w Kaftrio wykazały konsekwentne długoterminowe utrzymanie efektu w wielu badaniach. Ponadto, zwracamy uwagę, że brak jest klinicznych lub biologicznych przesłanek, które uzasadniałyby, założenie, że efekt modulacji CFTR miałby nie utrzymywać się poza określonym czasem, podczas gdy skuteczność była utrzymywana w poprzednich latach.</p>  <p>W związku z powyższym, uprzejmie prosimy o krytyczne podejście do prezentacji wyników obliczeń własnych AOTMiT na forum Rady Przejrzystości tj. uprzejmie prosimy o przedstawienie Radzie ww. argumentów wskazujących na ograniczoną wiarygodność założeń przyjętych w obliczeniach własnych AOTMiT.</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

Numer*	Uwagi
--------	-------

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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

* 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 skutkowało 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.