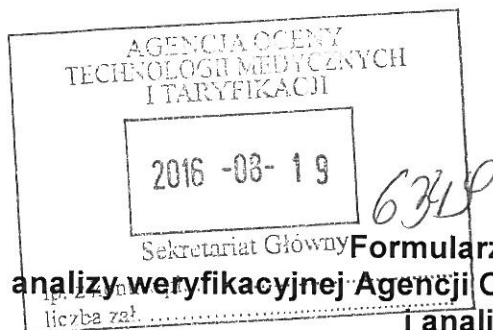




Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.24.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

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 konfliktu 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:

Sebastian Bojków

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

Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

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 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

☒ zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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 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.

Dyrektor ds. Refundacji i Polityki Cenowej, Onkologia – Novartis Poland sp. z o.o.

.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

19/08/2016 S. B. / 6

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
1) Rozdział 4.1.4.	W analizie przedstawiono ocenę referencyjnych badań klinicznych w skali GRADE (rozdz. 17.7.) i opisano ją także w Dyskusji (str.111). Przedstawiona ocena poziomu dowodów naukowych odnosi się zarówno do oceny jakości metod przeprowadzenia badań jak i jakości raportowanych wyników a więc tym samym – ocenianych w ramach tych badań punktów końcowych.
2) Rozdział 4.1.4.	W momencie przygotowania ostatecznej wersji analizy klinicznej w grudniu 2015 roku publikacja Richardson oznaczona w AK jako ref. [4] (Richardson PG, Hungria VTM, Yoon S-S, i wsp. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. Blood. Prepublished online December 2, 2015. doi:10.1182/blood-2015-09-665018.) zidentyfikowana została tylko w wersji <i>online</i> bez dostępnego suplementu.
3) Rozdział 4.1.4.	Wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji ocenianego przez niezależny komitet badawczy, przedstawione w tabeli nr. 13 analizy klinicznej znajdują się na stronie 1201 ref. [1] San-Miguel 2014 „ <i>Independent assessment of progression-free survival was consistent with the investigator review: median progression-free survival was 9.95 months (95% CI 8.31–11.30) for the panobinostat group and 7.66 months (6.93–8.54) for the placebo group (HR 0.69, 95% CI 0.58–0.83; p<0.0001; appendix p 18).</i> ”
4) Rozdział 4.1.4.	W analizie klinicznej nie przedstawiono szczegółowej definicji odpowiedzi na leczenie, niemniej w rozdz. 5. wskazano, że kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniu PANORAMA-1 odpowiadały zmodyfikowanym kryteriom Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Szpiku Kostnego (ang. <i>European Bone Marrow Transplant Group</i> , mEBMT). Metody oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu PANORAMA-1 opisane zostały szczegółowo w rozdz. 5.
5) Tabela 35. i tabela 40.	Uwaga nie ma wpływu na wnioski; stanowi uzupełnienie informacji przedstawianych w AWA. W ramach analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano, iż ocena opłacalności zostanie przeprowadzona tylko wobec opcjonalnych technologii, dla których na etapie przeglądu systematycznego zidentyfikowane zostaną odpowiednie badania kliniczne. Brak odpowiednich badań dla schematów bortezomib-deksametazon-talidomid (VTD) i bendamustyna-prednizon poskutkowało przeprowadzeniem analizy ekonomicznej z ich pominięciem. Mając na uwadze, iż eksperci kliniczni wskazali stosunkowo wysokie wykorzystanie schematu VTD (średnio 17,7%; zakres: 0% do 30%) w ramach analizy wpływu na budżet został ten schemat uwzględniony, pomimo braku odpowiednich badań. Na uwagę zasługuje, że uwzględnienie VTD w analizie ekonomicznej, przy założeniach przyjętych w analizie wpływu na budżet (efektywność VTD taka sama jak schematu bortezomib-deksametazon) spowodowałaby otrzymanie korzystniejszych wyników niż dla porównania ze schematem bortezomib-deksametazon (wyższy koszt leczenia z uwagi na dodatek talidomidu, taki sam sumaryczny efekt). Niemniej jednak przy braku odpowiednich dowodów klinicznych nie przedstawiono takich obliczeń.
6) Rozdział 5.3.3. i rozdział 6.3.1.	Implementacja zmian wprowadzonych przez analityków Agencji w ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet spowodowała obniżenie wartości ICER, wzrost cen progowych i/lub spadek dodatkowych nakładów finansowych, nieznacznie podwyższając estymowaną „wartość ekonomiczną” wnioskowanej technologii.
7) Rozdział 6.3.1.	Uwaga nie ma wpływu na wnioski; stanowi uzupełnienie informacji przedstawianych w AWA.

	W ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano dane KRN dotyczące zapadalności na szpiczaka mnogiego w 2013 roku. Na podstawie liczby rozpoznanych przypadków szpiczaka (KRN) określono liczebność populacji docelowej w ramach jednego z 3 wariantów, obliczając w pierwszym etapie liczbę pacjentów z tej grupy leczonych bortezomibem (BTZ). Drugi wariant obliczeń uwzględniał liczbę pacjentów leczonych BTZ w programie lekowym w 2014 roku. W ramach pierwszego wariantu założono, że pomiędzy rozpoznaniem szpiczaka a zakończeniem leczenia w programie dla BTZ upłynie rok uwzględniając: opóźnienia w inicjalizacji leczenia szpiczaka ze względu na brak kwalifikacji do programu; testowanie innych schematów leczenia przed BTZ (BTZ mógł być stosowany w 2014 roku w programie zarówno w 1. jak i kolejnych liniach leczenia), a także sam okres trwania leczenia w programie. Wyniki obliczeń były zgodne z danymi NFZ (1086 pacjentów określono na podstawie zapadalności vs. 1006 wg NFZ), co może potwierdzać poprawność przyjętego założenia.
8) Rozdział 6.3.3.	A) Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski ustalono, że aktualne wykorzystanie bortezomibu (BTZ) w jakimś momencie życia pacjenta z analizowanej populacji wynosi 82,5% (zakres: 50% do 100%). Uwzględnienie oszacowanego przez Agencję wzrostu zakresu wykorzystania BTZ na poziomie 30,1% spowoduje, że docelowe wykorzystanie będzie większe niż 100% (107,3%). W modelu wnioskodawcy nie ograniczono zakresu wartości tego parametru, gdyż w zidentyfikowanym zakresie niepewności (do 18,4%) nie odnotowano takich wyników. W modelu wnioskodawcy uwzględniono, więc brak zastosowania BTZ u części pacjentów np. z powodu przeciwwskazań. Powodem przedstawionych rozbieżności są odmienne źródła danych uwzględnionych przy kalkulacji liczebności populacji docelowej w modelu wnioskodawcy i wariantie obliczeń Agencji. W ramach badania kwestionariuszowego konsekwentnie pytano o aktualny i docelowy poziom wykorzystania BTZ wśród pacjentów z analizowanej populacji (co najmniej jednokrotne stosowanie przed kwalifikacją do proponowanego programu lekowego, niezależnie od momentu zastosowania BTZ), podczas gdy wykorzystana przez analityków Agencji wartość została prawdopodobnie określona na podstawie analizy liczby pacjentów stosujących BTZ w programie i w ramach Katalogu chemioterapii. Wykorzystanie różnych źródeł informacji mogło spowodować zawyżenie estymowanych liczebności populacji docelowej w ramach obliczeń Agencji (np. w sytuacji kilkukrotnego stosowania BTZ u danego pacjenta w okresie obserwacji, które prawdopodobnie częściej występuje w przypadku finansowania w ramach Katalogu chemioterapii; okres obserwacji w ramach analizy liczby pacjentów stosujących BTZ jest za krótki do wiarygodnej oceny). B) W analizie wnioskodawcy uwzględniono dwa źródła informacji przy ocenie rocznego wzrostu wielkości populacji docelowej: i) niepełne dane NFZ wskazujące na 11,0% do 11,2% wzrost liczebności pacjentów ze szpiczakiem leczonych w programach dla lenalidomidu i bortezomibu; ii) dane dotyczące zapadalności na szpiczaka wskazujące na wzrost liczby rozpoznanych przypadków w Polsce z zakresu od 4,7% do 8,2% rocznie. Agencja przedstawiła wyniki przy uwzględnieniu opinii przedstawicieli stowarzyszeń chorych (11,8% rocznie). Zakres zmienności wyników określony w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy zawierał wyniki prezentowane przez Agencję w rozdziale 6.3.3., co może świadczyć, iż wszystkie dostępne źródła informacji wskazują na taki sam wpływ wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego w Polsce.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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

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

⁶ 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)