

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	<wypełnia analityk>
Tytuł:	<wypełnia analityk>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Przemysław Ryś

Dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji w związku z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie cen urzędowych produktów leczniczych odnośnie :

Nplate (Romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 µg, 1 szt, EAN 5909990767021

Nplate (Romiplostym), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg, 1 szt, EAN 5909990766994

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego

Czego dotyczy DKI:

Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu;

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego;

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. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**
- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.~~

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

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.

⁴ niepotrzebne skreślić

Ja, Przemysław Ryś oświadczam, że jestem jednym ze współautorów raportu oceny technologii medycznej dla produktu Revolade, który firma HTA Consulting (której jestem wspólnikiem) realizowała w ramach prowadzonej działalności gospodarczej na zlecenie GSK Services Sp. z o.o.

Ja, Przemysław Ryś oświadczam ponadto, że firma HTA Consulting, w ramach działalności gospodarczej, realizuje projekty komercyjne o charakterze naukowym oraz doradczym na zlecenie różnych podmiotów, w tym również przemysłu farmaceutycznego.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKI



Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Streszczenie Str. 13, Kol. 1 Akapit 2 oraz Str. 16, Kol. 1 Akapit 1...; Rozdz. 7.3, Str.90; Akapit 1; Rozdz. 10; Str. 142; Kol. 2; Ostatni akapit</p>	<p>„Przeprowadzona analiza porównawcza wykazała, iż w łącznej populacji pacjentów (po i bez splenektomii) szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem w grupie romiplostymu jest istotnie większa w porównaniu do eltrombopagu”.</p> <p>Analiza w populacji łącznej, oprócz szeregu innych ograniczeń metodycznych, obarczona jest również heterogenicznością w zakresie populacji. Łącznie w obu badaniach dla ROM ok. 50% pacjentów miało wykonaną wcześniej splenektomię, podczas gdy w populacji dla ELT ok. 35%. Biorąc pod uwagę, że efekt terapeutyczny ROM (względem placebo) w grupie pacjentów po splenektomii był zdecydowanie większy (RR > 30) niż w populacji bez splenektomii (RR = 6) uzyskane wyniki mogą być przeszacowane na korzyść ROM.</p> <p>Bardziej prawidłowe (jeśli już zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego) byłoby zatem wnioskowanie w oparciu o analizę w podgrupach, która wprawdzie została przeprowadzona, jednakże jej wyniki nie zostały omówione (natomiast dane liczbowe zamazane).</p>
<p>Rozdz. 6.1, Str. 66; Wykres 3</p>	<p>Oceniając badanie RAISE dla ELT autorzy analizy klinicznej dla ROM wskazali na wysokie ryzyko błędu systematycznego w obszarze „inne czynniki” (<i>other biases</i>). Jednocześnie w ocenie badań klinicznych dla ROM w tym samym obszarze wskazano na niskie ryzyko błędu.</p> <p>Powyższa ocena jest niezgodna z oceną przeprowadzoną przez autorów przeglądu systematycznego <i>Cochrane Collaboration</i> (Zeng i wsp. 2011), którzy w tym samym obszarze (tj. <i>other biases</i>) wskazali na wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniach dla ROM oraz nieokreślone (niejasne) w przypadku badania dla ELT.</p>
<p>Rozdz. 5.2, Str. 34-35; Rozdz. 6.1, Str. 66; Akapit 3</p>	<p>„W przypadku badań NCT 00102323 oraz NCT 00102336 nie stwierdzono żadnych czynników mogących obniżyć wiarygodność ocenianych badań.”</p> <p>„Dodatkowo za istotne ograniczenie wyników płynących z badania RAISE należy uznać włączenie do badania znaczącej liczby pacjentów, niezgodnych z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym dla leku eltrombopag. Do badania włączono pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, jednocześnie nie określając czy u tych pacjentów zabieg splenektomii jest przeciwwskazany, czego wymaga wskazanie rejestracyjne omawianego leku.”</p> <p>Warto zwrócić uwagę, że analogiczna sytuacja dotyczy badania NCT 00102336 dla ROM (por. NICE technology appraisal guidance 221). Informacji tej nie podano w analizie klinicznej dla ROM.</p>
<p>Rozdz. 6.4.1, Str. 71, Ostatni akapit; Rozdz. 6.4.2., Str. 73, Akapit 2</p>	<p>„Należy podkreślić, że wyniki ocenianego punktu końcowego w badaniu RAISE z uwagi na sposób analizy – post hoc – stanowią dane o mniejszej wiarygodności w porównaniu do danych płynących z badań dla romiplostymu. Sami autorzy badania RAISE w liście do wydawców <i>Lancet</i>, zwrócili uwagę na niepewność w kwestii wniosków płynących z odpowiedzi na leczenie rozpatrywanej w ramach analizy post hoc.”</p> <p>Autorzy analizy klinicznej dla ROM, przy ocenie ELT skupili się na punkcie końcowym ocenianym w ramach analizy post hoc, pomijając pierwszorzędowy punkt końcowy badania RAISE, w którym również wykazano przewagę ELT nad PLC. Warto zwrócić uwagę, że analiza post hoc została przeprowadzona jako uzupełnienie wyników analizy zgodnej z intencją leczenia. Jednocześnie wnioski z analizy post hoc są zgodne z wynikami analizy ITT. Nie ma zatem podstaw do podważania skuteczności ELT tylko dlatego, że wykonana została dodatkowo uzupełniająca analiza, całkowicie potwierdzająca wyniki analiz predefiniowanych.</p> <p>Podsumowując, analiza post-hoc przygotowana została w ramach uzupełnienia podstawowych obliczeń i nie implikuje „wątpliwości” co do zasadniczej efektywności terapii mierzonych odpowiedzią na leczenie.</p>

„Zatem, skuteczności leku Revolade® budzi wątpliwości ze względu na brak silnych dowodów potwierdzających jego skuteczność, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu, brak wpływu na istotne klinicznie krwawienia oraz różnice między populacją pacjentów w badaniach klinicznych w porównaniu z populacją wskazaną rejestracją.”

W przeglądzie systematycznym dla ROM pominięto szereg istotnych danych, które doprowadziły do zbyt daleko idących, i nieuprawnionych wniosków, jakoby ELT nie był skuteczny. Należy zwrócić uwagę, że:

- 1) Wnioskowanie (w analizie klinicznej dla ROM) dotyczące ELT oparto na wynikach w zakresie odpowiedzi na leczenie, którą oceniano *post hoc* podkreślając mniejszą wiarygodność tych danych. Pominięto natomiast wyniki odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego badania RAISE, w którym również wykazano przewagę ELT nad PLC.
- 2) W analizie klinicznej dla ROM nie przedstawiono wyników dwóch innych badań klinicznych (o krótszym okresie obserwacji) dotyczących porównania ELT z PLC, w których wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ELT w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (stanowiącej pierwszorzędną punkt końcowy).
- 3) W badaniu RAISE wykazano, że stosowanie ELT przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji krwawień w stopniu 2-4 (RR = 0,63 CI_{95%} [0,45; 0,89]; NNT = 6 [3; 24]), a wynik ten nie odbiega od wyniku uzyskanego w badaniach dla ROM (RR = 0,45 CI_{95%} [0,24; 0,87]; NNT = 6 CI_{95%} [3; 45]).

Wnioski przedstawione w analizie klinicznej dla ROM, sugerujące, że ELT w przeciwieństwie do ROM ma niepotwierdzoną skuteczność, należy uznać za nieuprawnione i niezgodne z aktualnie obowiązującą wiedzą medyczną. W rzeczywistości oba preparaty traktowane są jako terapie o zbliżonej skuteczności klinicznej oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, na co wskazują najnowsze opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy):

1. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów:
 - „Odpowiedź na agonistów receptora trombopoetyny (TPO-R) utrzymuje się w czasie przewlekłego leczenia, co potwierdzają 5-letnie obserwacje, i często umożliwia redukcję dawki lub odstawienie innych leków stosowanych w terapii ITP.”
 - „Agoniści (TPO-R) mają udowodnioną skuteczność u pacjentów poddanych splenektomii i z zachowaną śledzioną, w tym po nawrocie lub opornej chorobie nie reagującej na inne, liczne metody leczenia (A; Ib)”
2. Wytyczne *American Society of Hematology 2011* rekomendują stosowanie zarówno ELT, jak i ROM u pacjentów z brakiem odpowiedzi na splenektomię lub u których zabieg jest przeciwwskazany (grade 1B dla obu leków):
 - “We recommend thrombopoietin receptor agonists for patients at risk of bleeding who relapse after splenectomy or who have a contraindication to splenectomy and who have failed at least one other therapy (grade 1B).”
 - “Eltrombopag and romiplostim have shown efficacy in RCTs in splenectomized or nonsplenectomized patients with persistent or chronic thrombocytopenia”
3. Autorzy przeglądu *Cochrane Collaboration* (Zeng i wsp. 2011), również wskazują na porównywalne efekty terapeutyczne związane ze stosowaniem ELT i ROM:
 - „Both romiplostim and eltrombopag statistically significantly improve overall platelet response. In 24-week duration studies romiplostim has shown more efficacy for achieving durable response while in six-week duration studies eltrombopag has shown efficacy for achieving complete response.”

<p>Streszczenie, Kol. 2, Akapit 5; Rozdz. 10, Str. 143, Kol. 2, Ostatni akapit</p>	<p>„Dodatkowa analiza bezpieczeństwa nie potwierdziła wystąpienia działań niepożądanych innych niż zidentyfikowanych w krótkim okresie leczenia. Ponadto nie zaobserwowano nasilenia działań niepożądanych w długim horyzoncie czasowym.”</p> <p>Autorzy analizy klinicznej dla ROM oparli się wyłącznie na wynikach dot. zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów. Pominęli fakt, że u pacjentów otrzymujących ROM obserwowano przypadki tworzenia złożeń retikuliny w szpiku kostnym, czego dotyczy nie stwierdzono w przypadku ELT. Z kolei u pacjentów stosujących ELT obserwowano przypadki zaćmy (por. Zeng i wsp. 2011).</p> <p>Autorzy analizy klinicznej dla ROM nie odnieśli się również do długoterminowych obserwacji, obejmujących wyniki badań obserwacyjnych, które wskazują, że zgony bez względu na przyczynę odnotowano u 5% pacjentów stosujących ROM (w tym 2 przypadki zgonów związanych z leczeniem) oraz u 1,6% pacjentów stosujących ELT (żaden nie był związany z leczeniem). Należy jednak podkreślić, że wartość porównawcza tych wyników jest ograniczona z uwagi na brak precyzyjnych danych dotyczących czasu ekspozycji na terapię (ROM i ELT) w publikacjach źródłowych. (por. Analiza kliniczna dla produktu Revolade dostępna na stronie internetowej AOTM).</p>
<p>Rozdz. 14.1, s. 177, Akapit 4</p>	<p>„Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia okres obserwacji uwzględniony w badaniach nie powinien być krótszy niż 24 tyg. (...) W związku z powyższym, z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji (6 tyg.) z analizy głównej wyłączono dwa badania oceniające efektywność eltrombopagu – TRA 100773A [1], TRA 100773B [2] oraz jedno badanie oceniające efektywność romiplostymu – Bussel 2006 [3].”</p> <p>Predefiniowanie kryteriów w sposób, który uniemożliwia włączenie 2 bardzo podstawowych badań dla komparatora wydaje się nieprawidłowe. Spowodowało to pominięcie w analizie klinicznej dla ROM istotnych danych odnoszących się do efektywności klinicznej ELT, i stało się jedną z przyczyn nieuprawnionego wnioskowania.</p> <p>Warto zwrócić uwagę, że badania te (tj. z okresem obserwacji < 24 tyg.) uwzględniano w innych opracowaniach wtórnych w analizowanym temacie, w tym w przeglądzie systematycznym opublikowanym przez <i>Cochrane Collaboration</i> (Zeng i wsp. 2011).</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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

⁵ 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 i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

* 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