



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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.21.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź 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 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:

Marta Dąbrowska

Dotyczy wniosku/ów będącego/yh przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosek o objęcie refundacją leku Nplate (romiplostym) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 2018 r., poz. 11510 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 wiążą 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.

Ja, Marta Dąbrowska, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na stanowisku Value & Market Access Manager.....

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

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

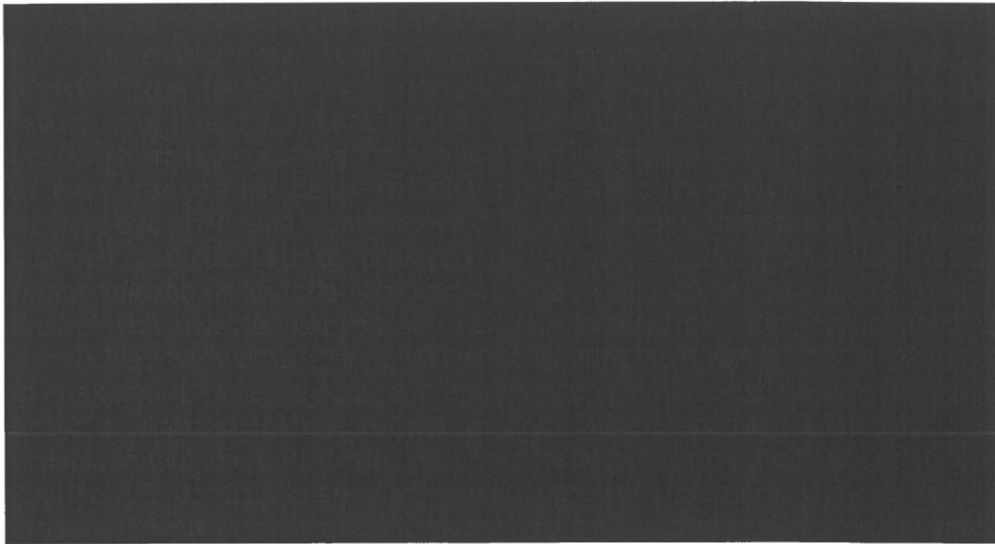
11.10.2019 Marta Dąbrowska

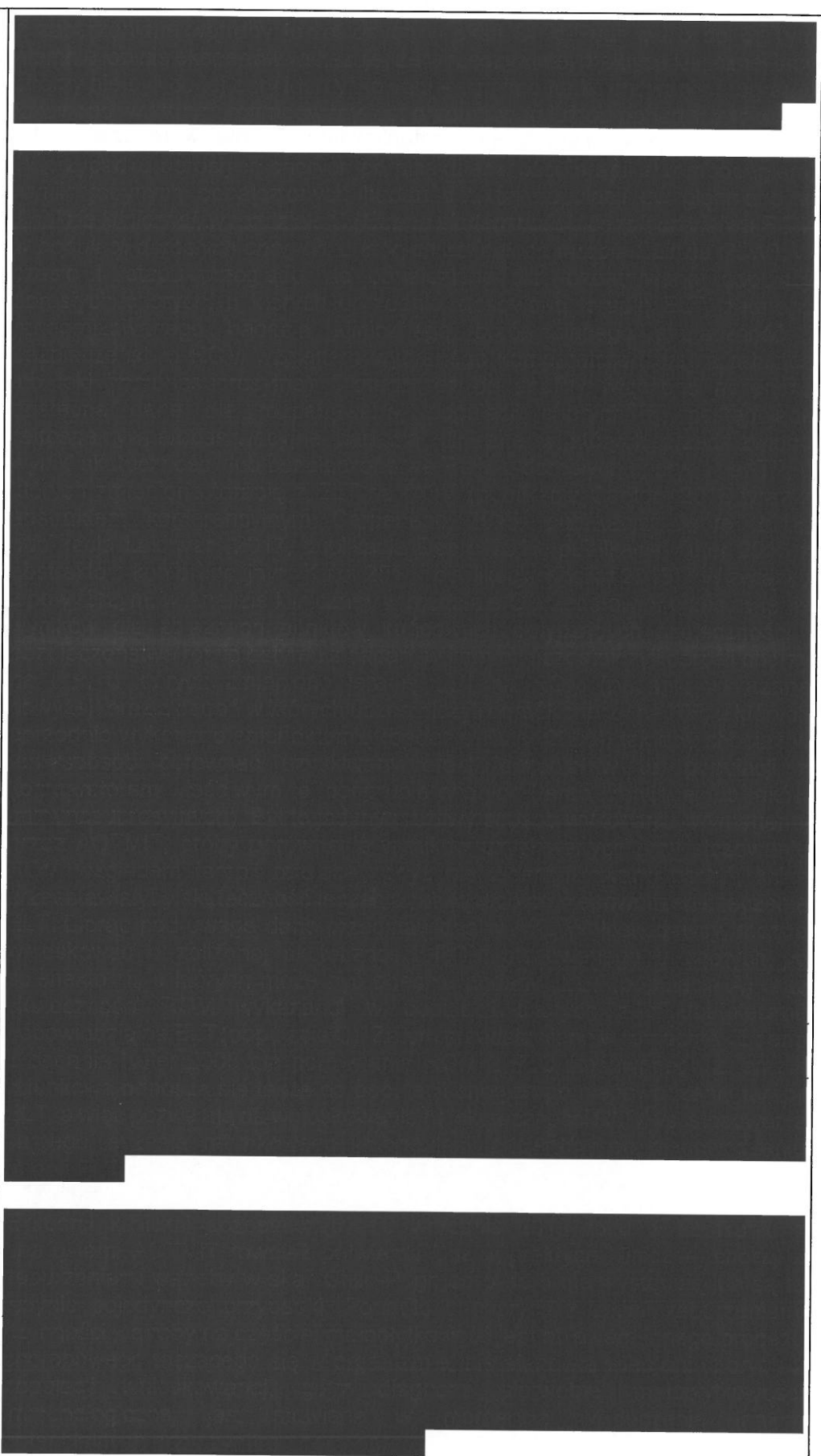
Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

11.10.2019 Marta Dąbrowska

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

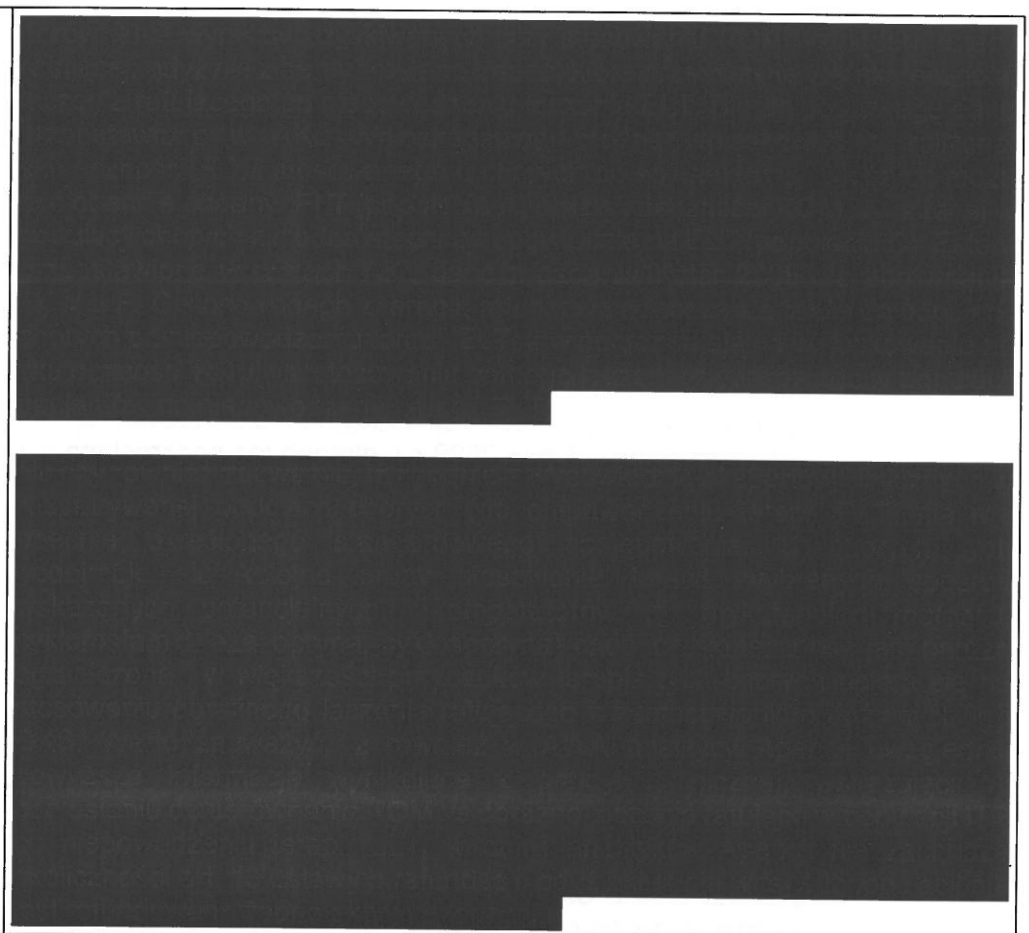
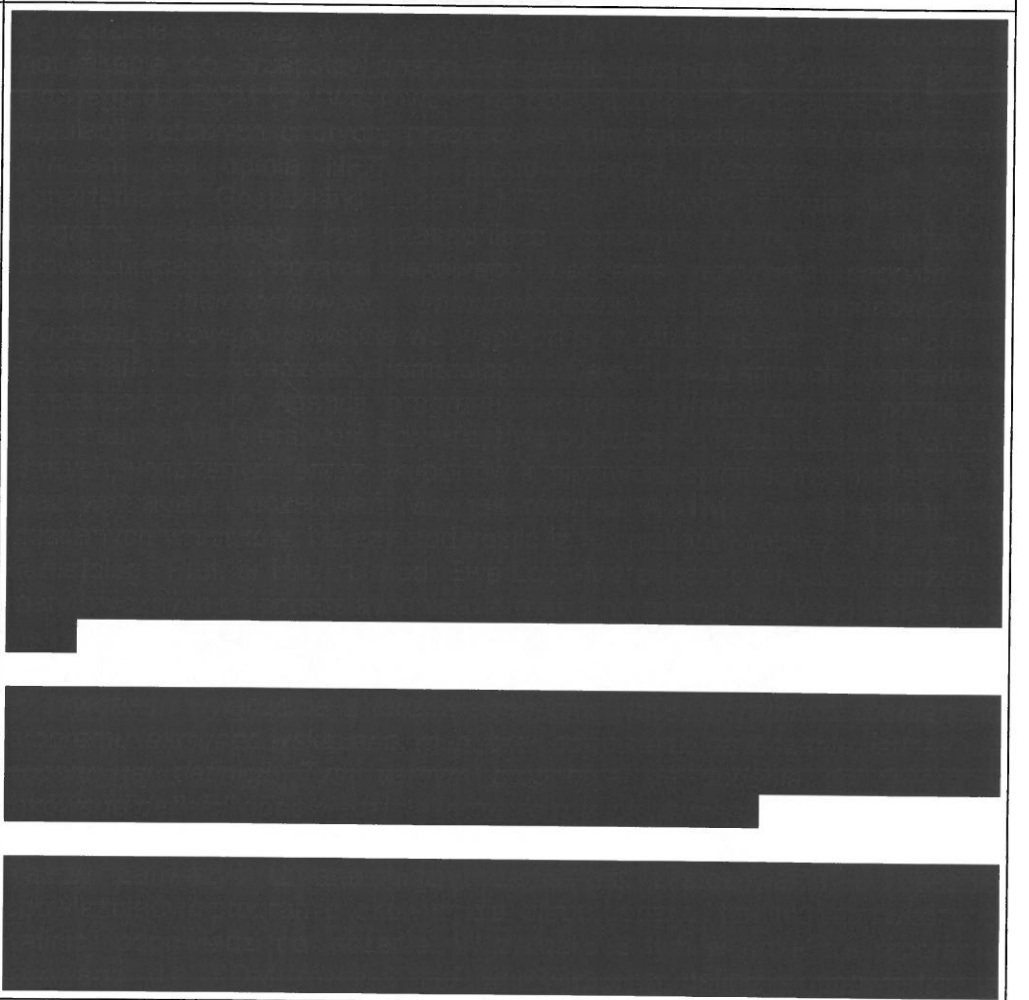
Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 23, rozd. 3.6.	<p>Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wnioskowanym i aktualnie obowiązującym programem lekowym kryteria wyłączenia dla substancji czynnej eltrombopag obejmują „zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5”, a kryteria wyłączenia dla substancji czynnej romiplostat: „zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh)”. W związku z czym, istnieje grupa pacjentów z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6, którzy nie mogą być leczeni eltrombopagiem. Podgrupy tych pacjentów nie uwzględniono w kryteriach selekcji badań pierwotnych, ani nie wskazano dla niej żadnego komparatora. Podobna sytuacja dotyczy subpopulacji po nieskuteczności terapii eltrombopagiem, która zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego kwalifikuje się do terapii ROM.</p> <p>Wskazane przez Agencję kwestie zostały poruszone w odpowiedzi na spełnienie wymagań określonych w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i>, jak również wyjaśniano je na spotkaniu w Agencji.</p> <p>Należy więc zauważyć, że faktem jest, iż zgodnie z wnioskowanym i aktualnie obowiązującym programem lekowym kryteria wyłączenia dla substancji czynnej eltrombopag obejmują „zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5”, a kryteria wyłączenia dla substancji czynnej romiplostat: „zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh)”. Należy jednak zaznaczyć, iż zapisy te wynikają bezpośrednio z treści Charakterystyk Produktów Lecznicych wskazanych leków. W przypadku ELT wpływ zaburzeń czynności wątroby na jego farmakokinetykę została bowiem wykazana w badaniu, które wykazało, że już w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby wartości $AUC_{(0-\tau)}$ dla eltrombopagu w osoczu były o około 111% większe niż u zdrowych ochotników (oraz 183% większe w przypadku umiarkowanych zaburzeń). Dodatkowo w przypadku ELT zaburzenia czynności wątroby są jednym z działań niepożądanych, które występują często u pacjentów stosujących ELT, co świadczy o jego hepatotoksyczności. Natomiast w przypadku ROM nie obserwowano tego typu działań niepożądanych. Stąd też wynika wskazana przez Agencję różnica w stopniu niewydolności wątroby opisana poprzez różne brzmienie kryteriów wyłączenia z programu lekowego.</p> 


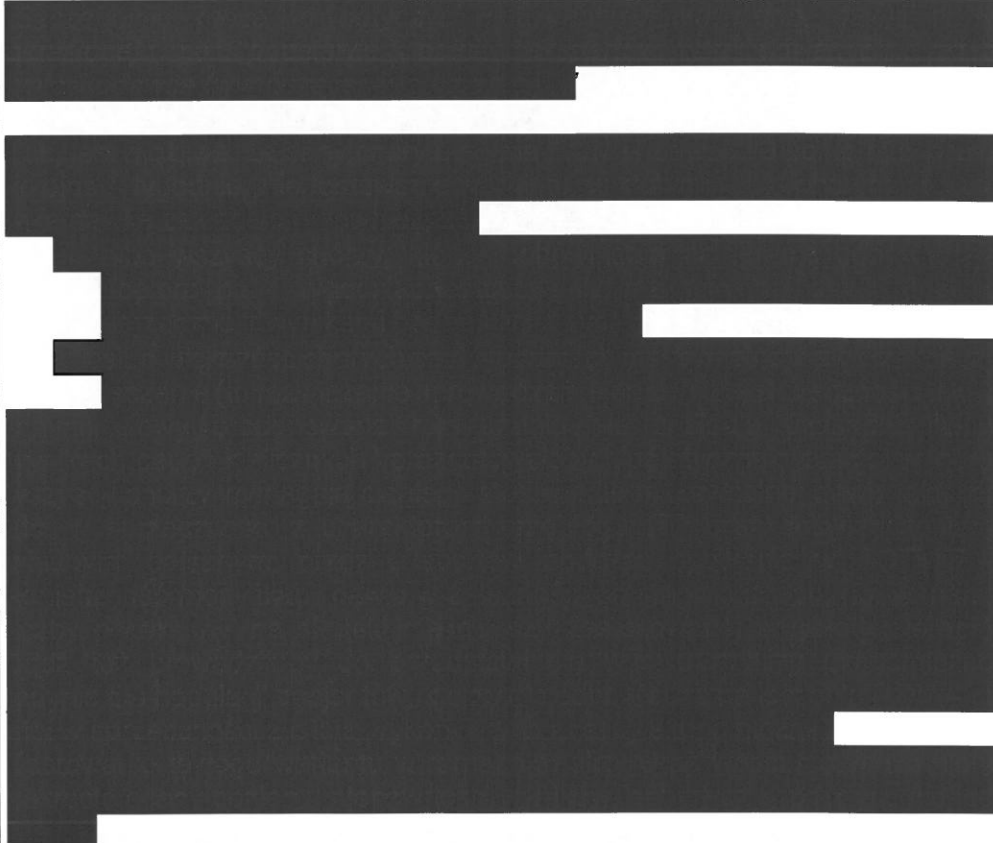

	
Str. 33/34, rozd. 4.1.3.2.	<i>Brak oddzielnych wyników dla wszystkich ocenianych w badaniach RCT (Kuter 2008 oraz Cheng 2011) punktów końcowych dla podgrupy pacjentów po splenektomii. Przedstawiono wyniki jedynie dla odpowiedzi na leczenie.</i>

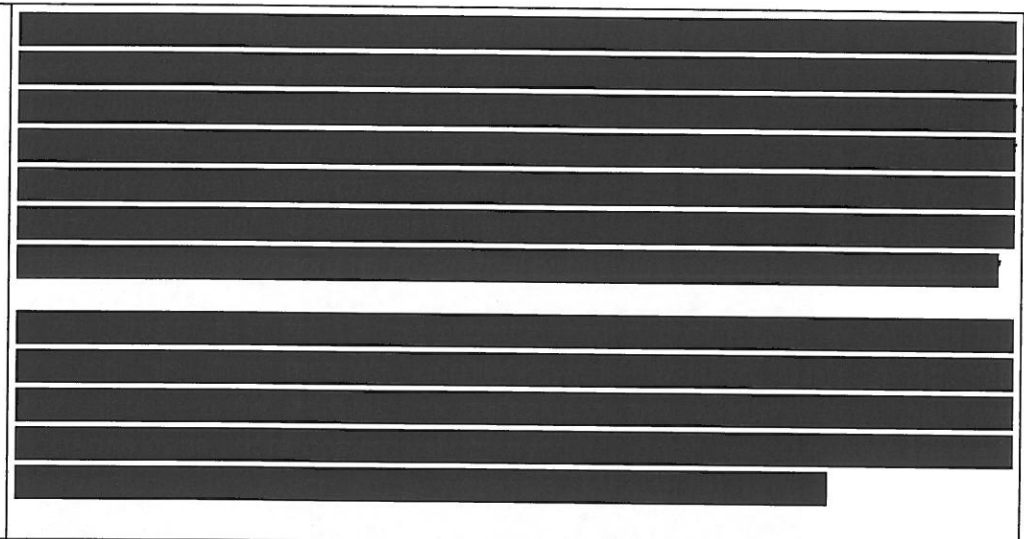
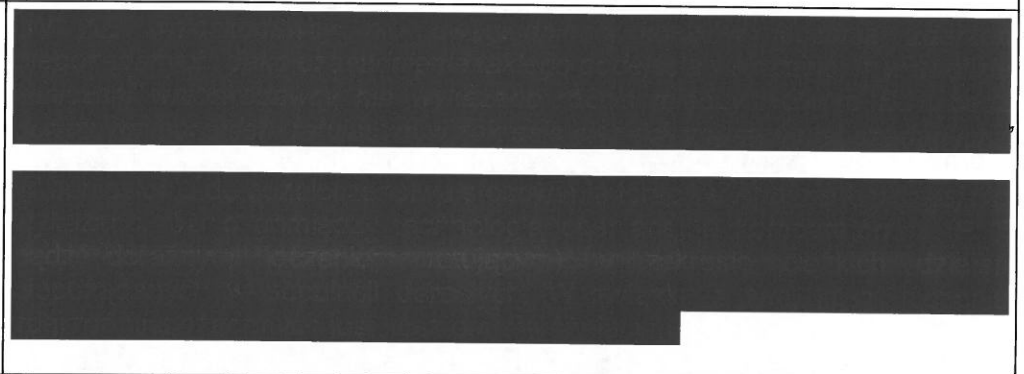

W *Analizie klinicznej* w rozdziale 3.10 przedstawiono oddzielnie wyniki z badania *Kuter 2008* dla populacji dorosłych chorych po splenektomii, zarówno dla odpowiedzi na leczenie, jak również jakości życia oraz leczenia wspomagającego i ratunkowego. Z kolei w rozdziale 3.11 przedstawiono wyniki porównania pośredniego ROM vs ELT przeprowadzonego na podstawie badań *Kuter 2008* oraz *Cheng 2011* u dorosłych chorych po splenektomii. Ponieważ wykonano porównanie pośrednie, analizę przeprowadzono dla zbieżnych punktów końcowych z obu badań, a więc odpowiedzi płytkowej ogółem oraz trwałej odpowiedzi płytkowej. Ponadto, wykonano zestawienie wyników dla jakości życia, mając na uwadze, że jest to istotny klinicznie punkt końcowy. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowaną interwencję stanowił ROM, a nie ELT, przedstawianie odrębnych wyników z badania *Cheng 2011*, które dotyczyło porównania ELT vs PLC uznano za niezasadne i niewnoszące nowych informacji do analizy przedmiotowego problemu decyzyjnego.

Część danych dla ROM w populacji pacjentów po splenektomii została opublikowana w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, poster).

ITP jest chorobą rzadką, z tego powodu dostępne dowody naukowe są ograniczone. W związku z powyższym, w celu kompleksowego przedstawienia informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ROM, w analizie uwzględniono także dane z abstraktów czy posterów konferencyjnych.

	
<p>Str. 65, rozd. 8</p>	

	
<p>Str. 67 rozd. 9</p>	<p><i>W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (CVZ 2009, HAS 2009), w tym 3 z ograniczeniem (NICE 2011, PBAC 2010, SMC 2009) oraz 1 rekomendację negatywną (CADTH 2010). W rekomendacji negatywnej zwrócono głównie uwagę na nieopłacalność ocenianej technologii lekowej oraz niepewność jej zastosowania w związku z brakiem danych długoterminowych.</i></p> <p>Należy podkreślić, iż negatywna rekomendacja CADTH została wydana, kiedy doświadczenie ze stosowaniem ROM było ograniczone (w 2008 roku opublikowano badanie rejestracyjne dla ROM, a sam lek został zarejestrowany w lutym 2009 r.), dlatego też podkreślano w niej niepewność dot. profilu bezpieczeństwa czy skuteczności. Obecnie dysponujemy wieloma nowymi dowodami ze znacznie dłuższych okresów obserwacji oraz doniesieniami dot. skuteczności praktycznej, które jednoznacznie wskazują na skuteczność stosowania ROM w leczeniu ITP. Należy zauważyć, iż w Analizie klinicznej Wnioskodawcy uwzględniono m.in. dane długookresowe dla ROM z publikacji <i>Rodeghiero 2013</i> (do 260. tygodnia okresu obserwacji) oraz z publikacji <i>Cines 2015</i> (do 283. tygodnia okresu obserwacji). Ponadto kwestie opłacalności w dużej mierze zależą również od szerokiego kontekstu ekonomicznego, które są nieporównywalne pomiędzy krajami (propozycja Wnioskodawcy, koszty komparatorów i świadczeń itp.). W warunkach Polskich ROM jest technologią opłacalną, czemu dowodzi przedłożony Raport oceny technologii medycznej, w związku z czym uzasadnienie z <i>CADTH 2010</i> bazujące na braku opłacalności nie znajduje zastosowania do oceny ROM w Polsce.</p>
<p>Str. 54, rozd. 5.3.1.</p>	
<p>Str. 52, rozd. 5.3.</p>	

	
Str. 54, rozd. 5.3.1.	
Str. 60, rozd. 6.3.	

Str. 54,
rozd. 5.3.2.
oraz str. 55
rozd. 5.3.4.,
oraz str. 56
rozd. 5.4.,
str. 58 rozdz.
6.1.2., str. 61
rozd. 6.3.1.,
str. 62 rozdz.
6.3.3.

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

* 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.

