



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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.22.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nplate (romiplostim) w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

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. 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/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nplate (romiplostim) w ramach programu lekowego: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.*
.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dot.....

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 2019 r., poz. 784.)

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. 1510, z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- 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 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 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

10.10.2019 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

10.10.2019 Marta Dąbrowska

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 12, rozdz. 3.1.1.6., str. 24, rozdz. 3.6., str. 92, rozdz. 11, str. 96, rozdz. 12, str. 74, rozdz. 5.3.1.	<p><i>Dodatkowo warto zauważyć, 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 romiplostym: „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 przekazanych Agencji analizach.</i></p> <p>Wskazaną przez Agencję kwestię poruszano już w odpowiedzi na spełnienie minimalnych wymagań określonych w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i>, jak również wyjaśniano na spotkaniu w Agencji. 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 romiplostym: „zaburzenia czynności wątroby (wynik ≥ 7 w skali Child-Pugh)”. Należy jednak zaznaczyć, iż zapisy te wynikają bezpośrednio z treści Charakterystyk Produktów Leczniczych 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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> <p>Ponadto biorąc pod uwagę, iż liczebność populacji docelowej wynosi jedynie około 50-60 chorych, można wnioskować, że liczebność populacji dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia farmakologicznego, z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6, jest jeszcze bardziej nieliczna. Jak wskazuje jeden z ankietowanych ekspertów klinicznych „Zaburzenia czynności wątroby u dzieci z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną występują niezmiernie rzadko. W swojej praktyce klinicznej nie spotkałem pacjenta, u którego wystąpiłyby zaburzenia czynności wątroby na poziomie ≥ 5 w skali Child-Pugh”. Podobne opinie prezentują eksperci ankietowani przez AOTMiT, którzy nie byli w stanie określić liczby tych chorych – wskazali, iż są to pojedyncze przypadki lub nie byli w stanie wskazać dokładnych odsetków. Co więcej, biorąc pod uwagę dane demograficzne i kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych z badań pierwotnych uwzględnionych w <i>Analizie klinicznej</i> dla populacji dzieci (od 1. do 18. roku życia) z rozpoznaniem przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia farmakologicznego (np.</p>

	<p>kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny), nie można jednoznacznie stwierdzić, iż w badaniach tych nie brali udziału chorzy z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6. W związku z powyższym należy zauważyć, iż w analizie uwzględniono już dane, które dotyczą najprawdopodobniej również tej populacji – część B <i>Analizy klinicznej</i>, porównanie z PLC, gdzie chorzy stosowali również doraźne leczenie ratujące, zatem o skuteczności w tej podgrupie chorych można także wnioskować na podstawie już przedstawionych wyników badań. Eksperti kliniczni uczestniczący 10 września 2019 roku w spotkaniu z analitykami AOTMiT również potwierdzili, iż w praktyce klinicznej chorzy z zaburzeniami wątroby w skali Child-Pugh od 5 do 6 nie występują lub są to jedynie pojedyncze przypadki. Ponadto u chorych z zaburzeniami czynności wątroby we wskazanym stopniu ciężkości najczęściej małopłytkowość jest objawem innego procesu chorobowego toczącego się w organizmie, nie stanowią więc oni chorych z populacji wnioskowanej, gdyż diagnoza pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest stawiana w momencie wykluczenia innych potencjalnych przyczyn trombocytopenii. Mając na uwadze przedstawione różnice w ChPL oraz przedstawione opinie ekspertów klinicznych w przedłożonych analizach przyjęto, że wskazana grupa pacjentów nie występuje w praktyce klinicznej.</p>
<p>Str. 24, rozdz. 3.6., str. 95, rozdz. 11, str. 96, rozdz. 12</p>	<p><i>„[...] . 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.”</i></p> <p>Wskazaną przez Agencję kwestię poruszano już w odpowiedzi na spełnienie minimalnych wymagań określonych w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i>, jak również na spotkaniu w Agencji. Tak jak wskazywaliśmy w przypadku populacji pacjentów pediatrycznych nie było możliwe przeprowadzenie analizy HTA, spełniającej nawet w zakresie analizy klinicznej wymagań określonych w Wytycznych HTA oraz Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych – ze względu na niezidentyfikowanie jakichkolwiek badań dot. podgrupy pacjentów po niepowodzeniu terapii ELT. Dlatego też jako że całość analizy musiałaby się opierać na arbitralnych założeniach co do skuteczności wnioskowanej technologii w tej populacji, co spotkałoby się z brakiem akceptacji ze strony AOTMiT, zdecydowano się nie uwzględniać tej grupy pacjentów w ramach wnioskowanej populacji. Natomiast sam kształt programu lekowego został ustalony podczas posiedzenia Rady Doradczej (podsumowanie której zostało przekazane AOTMiT) na podstawie obecnie obowiązującego programu lekowego B.98. przy uwzględnieniu dotychczasowych doświadczeń klinicyстів oraz dostosowaniu do zapisów ChPL dla leku Nplate. Dlatego też niektóre zapisy uległy pewnym modyfikacjom względem tych obecnie obowiązujących dla leku Revolade. Następnie podlegały one ocenie w MZ i NFZ w wyniku, których został on zaakceptowany w ocenianym przez AOTMiT kształcie. Poniżej przedstawiono raz jeszcze odpowiedź na analogiczną uwagę przesłaną w ramach odpowiedzi na wymagania minimalne.</p> <p>Jak wskazano w przesłanym razem z odpowiedzią na tzw. minimalne podsumowaniu Panelu Ekspertów, dane literaturowe dotyczące grupy chorych pediatrycznych z niedostateczną odpowiedzią na eltrombopag są ograniczone, obejmują one głównie populację dorosłych chorych na ITP. Uwzględnione w raporcie publikacje dotyczące zmiany terapii z eltrombopagu na romiplostym uniemożliwiały wnioskowanie na temat populacji</p>

	<p>pediatrycznej. W badaniach <i>Depre 2018</i> czy <i>Lakwani 2017</i>, do których włączano także chorych poniżej 18. r.ż., nie wskazano informacji umożliwiających określenie czy ostatecznie u chorych poniżej 18. r.ż. zaszła konieczność zmiany terapii z ELT na ROM (bądź odwrotnie) oraz jaka była skuteczność terapii po switchu w tej podgrupie chorych. Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań, konieczne jest przedstawienie danych klinicznych dla wnioskowanej populacji. Niestety ze względu na nieodnalezienie jakichkolwiek dowodów dot. skuteczności ROM stosowanego po niepowodzeniu leczenia ELT w populacji pediatrycznej nie było możliwe przeprowadzenie analizy, która spełniałaby Rozporządzenie MZ ws. minimalnych wymagań (brak jakichkolwiek doniesień naukowych, wymuszałby wykonanie analiz ekonomicznej i wpływu na budżet w całości w oparciu o założenia arbitralne, co z pewnością spotkałoby się z krytyką Analityków AOTMiT i prowadziłoby do bardzo dużej niepewności uzyskiwanych wyników). Dlatego też odstąpiono od próby wykonywania takiej analizy dla tej szczególnej populacji, przedstawiając analizy HTA dla populacji docelowej, określonej programem lekowym, którego treść powstała we współpracy z Ministerstwem Zdrowia oraz Ekspertami z dziedziny onkologii i hematologii dziecięcej. Celem wzajemnych konsultacji przedłożonego do Agencji programu lekowego prowadzonych pomiędzy ekspertami a Ministerstwem Zdrowia, było pogodzenie i zaspokojenie potrzeb chorych, wyrażanych przez ekspertów klinicznych, opinii samych ekspertów oraz wymagań i oczekiwań MZ, jak również AOTMiT w odniesieniu do składanych wniosków. Również w Podsumowaniu Panelu Ekspertów, którego ustalenia były podstawą do przeprowadzanie przedłożonych analiz, wskazano, że w ramach przedmiotowego programu lekowego wnioskuje się o leczenie tej samej populacji, w której obecnie refundowany jest eltrombopag. Należy jednak zwrócić uwagę na opinie ekspertów klinicznych, wyrażane również podczas spotkania z Analitykami AOTMiT w dniu 10 września br., które wskazują, że podobnie jak u chorych dorosłych również w populacji pediatrycznej istnieje możliwość i zasadność stosowania jednego leku po drugim: „[...] w przypadku populacji chorych na ITP, u których uprzednio zastosowano eltrombopag (Revolade) i terapia ta zakończyła się niepowodzeniem, należy podkreślić, iż romiplostym (Nplate) zaadresuje niezaspokojoną potrzebę medyczną tych pacjentów, gdyż nie mają oni obecnie dostępu do innej skutecznej opcji terapeutycznej [...]” [Podsumowanie Panelu Ekspertów], ponadto jak wskazują eksperci: „Mechanizm działania obu leków jest podobny, ale molekularny punkt uchwytu inny, stąd nie są to leki równorzędne. Dla niektórych pacjentów podskórne podawanie romiplostymu raz w tygodniu może być korzystniejsze niż codzienne podawanie eltrombopagu doustnie”. Dlatego też można przewidywać, że również w subpopulacji pacjentów pediatrycznych po niepowodzeniu leczenia ELT, przy zastosowaniu ROM u części z nich będzie możliwe uzyskanie efektu terapeutycznego i ustabilizowanie liczby płytek krwi na bezpiecznym poziomie.</p>
<p>Str. 33, rozdz. 4.1.4.</p>	<p><i>Należy zwrócić uwagę na mało liczne grupy w uwzględnionych badaniach;</i></p> <p>ITP jest chorobą rzadką, dlatego dostępność dowodów naukowych najwyższej jakości jest ograniczona. Dodatkowo, przeprowadzenie badań w populacji pediatrycznej obciążone jest problemami natury etycznej, dlatego też identyfikacja chorych dzieci spełniających ściśle określone kryteria włączenia do badania jest ograniczona i wiąże się z niską liczebnością chorych włączanych do badań klinicznych. Również w przypadku omawianej analizy, wielkość populacji uczestniczącej w badaniach była stosunkowo</p>

	<p>niewielka, jednak ze względu na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego nie stanowi to znaczącego ograniczenia analizy. Do analizy włączono bowiem wszystkie najlepsze dostępne dowody naukowe umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ROM w populacji docelowej.</p>
<p>Str. 64 rozdz. 5.1.1.</p>	<p><i>„W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, pomimo że w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji dzieci wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na niekorzyść grupy ROM względem ELT”</i></p> <p>Tak jak to wskazano w przedmiotowej AWA na str. 61/62: „Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ROM i ELT w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących ROM niż chorych otrzymujących ELT (RD=0,16 (95%CI: 0,01-0,31); OR=5,66 (95%CI: 0,72-44,31). Należy jednak zauważyć, że może to być spowodowane tym, iż okres obserwacji w badaniach dla ROM był dłuższy niż w badaniach oceniających ELT włączonych do analizy. Poza tym już w ramach oceny poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano między grupami występowania różnic istotnych statystycznie”. Mając na uwadze powyższe podsumowanie i uzasadnienie wyników (wskazane również przez Analityków AOTMiT) oraz przede wszystkim brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem – a więc zdarzeń niepożądanych, dla których został wykazany związek ze stosowaną terapią (ROM lub ELT), oraz niewykazanie istotnych statystycznie różnic dla poszczególnych kategorii ciężki zdarzeń niepożądanych w ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z terapią. Ponadto w świetle powyższego uwzględnianie w analizie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przy braku wykazania różnic dla poszczególnych ich kategorii – co uniemożliwiało przypisanie konkretnego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych - stanowiłoby kolejne źródło niepewności dla otrzymanych wyników i nie odzwierciedlałoby rzeczywistej sytuacji w zakresie braku różnic w częstości występowania działań niepożądanych ogółem.</p>
<p>Str. 73, rozdz. 5.3.1.</p>	<p><i>„W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji, zastosowanie CUA budzi wątpliwości.”</i></p> <p>Zgodnie z art. 5 ust. 2 pkt. 2 i 3 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.: „Analiza podstawowa zawiera: (...)</p> <p>2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;</p> <p>3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;”</p>

	<p>oraz zgodnie z art. 5 ust. 3: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”</p> <p>Należy zatem wnioskować, że punktem wyjściowym w zakresie wyboru analizy wykorzystanej do oceny opłacalności porównywanych interwencji jest wybór analizy kosztów-użyteczności (CUA). Zgodnie z art. 5 ust. 3 w przypadku braku różnic w efektywności porównywanych interwencji dopuszcza się zastosowanie analizy minimalizacji kosztów (CMA), jednak nie jest to konieczne. W związku z powyższym oraz mając na uwadze fakt, że wskazany zarzut nie został zasygnalizowany podczas spotkania z Analitykami i AOTMiT w temacie przesłanych uzupełnień analiz względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, w ramach przedłożonych analiz przedstawiono analizę CUA. Należy również podkreślić, że zgodnie z naszą najlepszą wiedzą analogiczny model był podstawą oceny zasadności objęcia refundacją również wskazania pediatrycznego w innych krajach EU/EFTA.</p>
<p>Str. 73 rozdz. 5.3.1., str. 75 rozdz. 5.3.3.</p>	<p><i>„Przedstawiony model farmakoekonomiczny warunkuje stany zdrowia tylko i wyłącznie w zależności od płytek krwi (na bazie odsetka odpowiedzi na leczenie....”</i></p> <p><i>„Można z dużym prawdopodobieństwem wnioskować, że gdyby modelowanie oparto bezpośrednio na liczbie krwawień....”</i></p> <p>Zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych chorych na ITP pierwszorzędownym punktem końcowym (w badaniach <i>Kuter 2008, Cheng 2011, Tarantino 2016, PETIT, PETIT2 i Ramaswamy 2014</i>) była ocena odpowiedzi na leczenie mierzona liczbą płytek krwi. Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z wytycznymi EMA, dotyczącymi badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorych na ITP, liczba płytek krwi jest zwykle używana jako ważny zastępczy punkt końcowy w ITP, ponieważ mierzy aktywność terapeutyczną i jest uważana za wiarygodny wskaźnik predykcyjny korzyści klinicznych. Wzrost liczby płytek krwi należy uznać za pierwszorzędowny punkt końcowy, co potwierdza zasadność konstrukcji modelu bazującego wyłącznie na liczbie płytek krwi. Analitycy AOTMiT nie zgłaszali zastrzeżeń do konstrukcji modelu podczas wcześniejszej submisji dla populacji dorosłych pacjentów z ITP, zakończonej pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT w 2014 r. Ponadto, konstrukcja modelu w oparciu o taki punkt końcowy nie budziła również zastrzeżeń NICE i została przez niego zaakceptowana (<i>Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura [TA221]</i>). Ponadto tak jak wskazują wytyczne PTHiT czy AMB, cytowane w AWA nr: OT.4331.21.2019, „w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odpowiedź na leczenie mierzona liczbą płytek we krwi stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych”, dlatego też oparcie struktury modelu o stany zdrowia określone na podstawie poziomów płytek krwi tym bardziej nie stanowi błędu, tylko odpowiada algorytmowi rzeczywistego postępowania terapeutycznego.</p>

<p>Str. 73 rozdz. 5.3.1.</p>	<p><i>„Powyższa metodyka budzi wątpliwości Agencji, błędne wydaje się szacowanie czasu trwania odpowiedzi na podstawie średniego czasu trwania odpowiedzi, nie są to parametry tożsame. Szacunki powyższe cechuje bardzo duża niepewność i niska wiarygodność, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność przedstawionych wyników.”</i></p> <p>Wskazane przez Agencję założenie jest obarczone niepewnością, jednak z powodu braku danych dla ELT pozwalających na oszacowanie średniego czasu odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (ze względu na brak dostępu do jednostkowych danych pacjenckich – dane niepublikowane) wykorzystano najlepsze dostępne dane (<i>ang. best available evidence</i>), pozwalające na przeprowadzenie analizy – czyli przyjęto założenie bazujące na uwzględnieniu analogicznego stosunku średniego czasu odpowiedzi u chorych leczonych ELT w porównaniu do chorych leczonych ROM jak w populacji dorosłych chorych na ITP.</p>
<p>Str. 75 rozdz. 5.3.2.</p>	<p><i>„Dodatkowo wnioskodawca wskazał, że dawkowanie dożylnych immunoglobulin i sterydów przyjęto na podstawie Polskich zaleceń dotyczących postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej...”</i></p> <p>W skład zaleceń PTHiT 2010 wchodzi kilka podrozdziałów. Dawkowanie immunoglobulin i sterydów przyjęte w analizie, zgodnie z opinią ekspertów o charakterze takiego leczenia wyrażoną również podczas spotkania w AOTMiT, zostało uwzględnione na podstawie rozdziału dotyczącego postępowania w stanach nagłych u chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (od str.20). Obliczenia własne Agencji opierają się natomiast na uwzględnieniu dawkowania z rozdziału dotyczącego leczenia chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną.</p> <p>Leczenie z wykorzystaniem immunoglobulin oraz sterydów w analizie określono jako doraźne leczenie ratujące. Jest to leczenie, które stosowane jest wyłącznie doraźnie u chorych na ITP, mające na celu ratunkowe, szybkie podwyższenie liczby płytek krwi w przypadku zagrożenia życia i zdrowia chorych tj.: <i>dużego ryzyka wystąpienia krwawienia lub wystąpienia krwawienia do centralnego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, czy układu moczowo-płciowego</i>. Dodatkowo mając na uwadze fakt, iż w ramach wnioskowanego programu lekowego wnioskuje się o populację pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w sposób wystarczający (nie uzyskano kontroli liczby płytek krwi na wystarczającym poziomie) na inne standardowo stosowane sposoby leczenia farmakologicznego (czyli również leczenie z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów), należy uznać, iż stosowanie u nich dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów będzie miało jedynie charakter leczenia ratunkowego. Dlatego też zasadnym jest uwzględnienie dawkowania odpowiadającego postępowaniu w stanach nagłych, zamiast dawkowania dotyczącego leczenia (przewlekłego) chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną. Schemat dawkowania uwzględniony w oszacowaniach AOTMiT dotyczy bowiem leczenia przewlekłego i jest dedykowany chorym nieobjętym przedmiotowym programem lekowym.</p> <p>Dodatkowo, dawkowanie immunoglobulin oraz sterydów pozostało niezmiennie w stosunku do dawkowania prezentowanego w poprzedniej submisji wniosku dotyczącego leku Nplate® w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w populacji dorosłych (zakończoną pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT nr: 195/2014). Dawkowanie to nie spotkało się uprzednio z wątpliwościami ze strony analityków Agencji.</p> <p>Mając na uwadze powyższe wyjaśnienie nie jest zasadne oszacowywanie kosztów terapii dożylnymi immunoglobulinami i</p>

	<p>sterydami – stosowanych jako terapii ratunkowej – zgodnie z dawkowaniem wskazanym przez AOTMiT – zarówno w przypadku analizy ekonomicznej jak i analizy wpływu na budżet.</p>
<p>Str. 75 rozdz. 5.3.3.</p>	<p>„W toku weryfikacja poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji odnotowali dziwne zachowanie modelu...”</p> <p>Załączony model działa poprawnie, jednak nie jest dostosowany do zmiany dowolnego parametru na dowolną wartość – jak każdy z modeli ekonomicznych ocenianych przez AOTMiT. Wprowadzenie możliwości zmiany parametru dotyczącego maksymalnego czasu odpowiedzi na leczenie ROM spowodowałoby jeszcze większą złożoność już na ten moment bardzo rozbudowanego modelu. Ze względu na brak testowania wartości tego parametru w ramach analizy wrażliwości, model nie posiada funkcjonalności pozwalającego na wstawienie w miejsce tego parametru innej wartości. Dlatego też zmiana wartości parametru dotyczącego maksymalnego czasu odpowiedzi na leczenie ROM wymagałaby wprowadzenia wielu dodatkowych zmian w całym modelu. Tym samym wnioskowanie na podstawie wyników generowanych przez model po zmianie wyłącznie wartości tego parametru jest niewłaściwe. Model funkcjonuje poprawnie i generuje wiarygodne wyniki.</p>
<p>Str. 75 rozdz. 5.3.3.</p>	<p>„Wyniki generowane przez model, ze względu na przyjęte założenie o uzależnieniu wszystkich zdarzeń od liczby płytek krwi nie są spójne z wynikami AKL oraz odnalezionej metaanalizy (Zhang 2018)...”</p> <p>Wyniki prezentowane w ramach metaanalizy Zhang 2018 posiadają liczne ograniczenia. Do najważniejszych różnic zidentyfikowanych w badaniach uwzględnionych w metaanalizie należy zaliczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> - różne definicje dotyczące odpowiedzi płytkowej definiowane w badaniach (zarówno w zakresie odpowiedzi płytkowej ogółem jak i trwałej odpowiedzi płytkowej). Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi płytkowej w badaniu Busse 2015 (dla ELT) określono na podstawie odsetka pacjentów osiagających liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9 / L$ (bez stosowania leczenia ratującego) w ciągu co najmniej 3 z 5 tygodni (60% okresu) w okresie od 2 do 6 tygodnia (badanie 7-tygodniowe). Dodatkowo w badaniu tym nie jest podany czas braku stosowania leczenia ratującego. W badaniu Grainger 2015 (dla ELT) prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi płytkowej określono na podstawie odsetka pacjentów osiagających liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9 / L$ (bez stosowania leczenia ratującego) w ciągu co najmniej 6 z 8 tygodni (75% okresu) w okresie od 5 do 12 tygodnia (badanie 13-tygodniowe). W badaniu tym nie jest podany czas braku stosowania leczenia ratującego. W badaniu Tarantino 2016 (dla ROM) prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi płytkowej określono na podstawie odsetka pacjentów osiagających liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9 / L$ (bez stosowania leczenia ratującego w ciągu ostatnich 4 tygodni) w ciągu co najmniej 6 z 8 tygodni (75% okresu) w okresie od 18 do 25 tygodnia (badanie 24-tygodniowe). Różnica w definicjach trwałej odpowiedzi płytkowej w badaniach wpływa na korzyść w ramieniu ELT (w ramieniu ROM trudniej spełnić warunki pozwalające na kwalifikację chorego do odpowiedzi na leczenie). Pozostałe różnice pomiędzy włączonymi do tej metaanalizy badaniami dla ROM i ELT, które wpływają potencjalnie na wykazanie przewagi ELT nad ROM przedstawiono poniżej: - różne skale dotyczące określenia stopnia krwawienia; - różnice w zakresie wieku, płci oraz wcześniejszego leczenia; - różnica w zakresie odsetka pacjentów po splenektomii (8% - ELT vs 12% - ROM);

	<p>- w ramieniu ROM stosuje się eskalację dawki leku, co oznacza, że w początkowym okresie ma miejsce stopniowe jej zwiększanie, aż do momentu ustalenia dawki optymalnej. Skutkuje to zwiększoną liczbą krwawień w początkowej fazie leczenia, która po osiągnięciu optymalnej dawki ulega stabilizacji;</p> <p>Dodatkowo należy zauważyć, że ogólna liczba krwawień obejmująca krwawienia stopnia od 1 do 4 wydaje się nie być odpowiednią miarą oceny skuteczności leczenia, gdyż mówi wyłącznie o liczbie krwawień, nie różnicując, ile było krwawień danego stopnia w poszczególnych ramionach leczenia (inaczej należy traktować krwawienia stopnia 4 od krwawień stopnia 1). W związku z powyższym, wnioskowanie na podstawie metaanalizy obciążonej tak licznymi ograniczeniami wydaje się nie być zasadne.</p>
Str. 97 rozdz. 12	<p>„W modelu AE wnioskodawca założył identyczną wartość compliance (100%) dla ELT i ROM, nie wyszczególnił jednak tego założenia w opisie AE. Ponadto Agencja zidentyfikowała abstrakt konferencyjny, który wskazuje na różnice w compliance między ELT i ROM...”</p> <p>Podczas spotkania w siedzibie AOTMiT dnia 10.09.2019 r. o godzinie 12:30 obecni eksperci kliniczni potwierdzili, że w przypadku populacji dzieci compliance wynosi 100% i jest rygorystycznie przestrzegany przez rodziców dzieci z ITP, ze względu na świadomość zagrożeń wynikających z braku wystarczającej kontroli poziomu liczby płytek krwi. Przytoczyli oni nawet historie poszczególnych pacjentów, z których wynika bardzo duża motywacja do przestrzegania właściwego. W związku z powyższym, przyjmowanie innych wartości tego parametru wydaje się nieuzasadnione.</p>

* 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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli,	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784.)

wykresu, strony)	

* 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.