



**AWATROMBOPAG (PRODUKT LECZNICZY DOPTLET®)
W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI
IMMUNOLOGICZNEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW OPORNYCH
NA INNE METODY LECZENIA**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, kwiecień 2022

Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.15.2022.BLu.10) dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 10, 1 blister, kod GTIN: 07350031443110;
 - Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 15, 1 blister, kod GTIN: 07350031443127;
 - Doptelet, Avatrombopag, tabletki powlekane, 20 mg, 30, 2 blistry, kod GTIN: 07350031443134;
- w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.

I W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Uwaga 1:

Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie

W wyniku wyszukiwania przez analityków Agencji, odnaleziono publikacje opublikowane przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy: Rekomendacje refundacyjne niderlandzkiej (Zorginstituut Nederland) i irlandzkiej (National Centre for PharmacoEconomics) agencji HTA.

1. Odpowiedź (APD):

Poniżej opisano zidentyfikowane przez Agencję rekomendacje refundacyjne dla awatrombopagu (Doptelet®).

Zorginstituut Nederland – pozytywna rekomendacja

Dnia 8.06.2021 Zorginstituut ocenił, czy lek awatrombopag (Doptelet®) może zostać włączony do systemu refundacji leków (GVS). Awatrombopag (Doptelet®) jest wskazany w leczeniu małopłytkowości, w tym pierwotnej przewlekłej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dorosłych pacjentów, opornych na inne metody leczenia. Zorginstituut stwierdził, że awatrombopag może zastępować eltrombopag (Revolade®) i zalecił Ministrowi Opieki Medycznej włączenie awatrombopagu (Doptelet®) z eltrombopagiem (Revolade®) do nowego klastra, który zostanie utworzony w załączniku 1A do GVS.

Źródło: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/06/08/gvs-advies-avatrombopag-doptelet>

<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2021/06/08/gvs-advies-avatrombopag-doptelet/Brief+aan+minister+voor+Minister+voor+Medische++Zorg+en+Sport+betreft+GVS+advies+Doptelet%C2%AE.pdf>

National Centre for PharmacoEconomics (NCPE) – negatywna rekomendacja, ale refundacja po negocjacjach cenowych

Dnia 15.02.2021 NCPE nie zaleciło wykonania pełnego raportu HTA odnośnie zastosowania awatrombopagu (Doptelet®) w leczeniu zarejestrowanego wskazania, obejmującego leczenie

przewlekłej, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny). NCPE zaleciło, aby awatrombopag nie był brany pod uwagę przy refundacji po przedłożonej cenie (Zalecenie należy wziąć pod uwagę z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o ochronie zdrowia (ustawa o cenach i dostawach towarów medycznych) z 2013 r.). Jednocześnie zaznaczono, że HSE (Health Service Executive) zatwierdził zwrot kosztów po poufnych negocjacjach cenowych w październiku 2021 r.

Źródło: <https://www.ncpe.ie/drugs/avatrombopag-doptelet-hta-id-20058/>

II W ramach analizy ekonomicznej:

Uwaga 1:

W analizie ekonomicznej nie przedstawiono wyników analizy podstawowej dla wyników zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych (§5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej jako badanie podstawowe wskazano AVA-305. (Dane z CSR E5501-G000-305, ClinicalTrials.gov NCT01433978, <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/23/472347/Efficacy-Analyses-from-the-Immune-Thrombocytopenia>) Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez EMA w trakcie prac nad rozszerzeniem zarejestrowanych wskazań o ITP (EMA Public Assessment Report [EPAR] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) dane pochodzące z badania AVA-305, z powodu przedwczesnego zakończenia przez sponsora, nie mogą stanowić samodzielnego źródła danych dla celów oceny statystycznej i należy je traktować jako opisowe i uzupełniające względem badania AVA-302 (publikacja główna Jurczak 2018) (EPAR, str. 123). Zgodnie z przedstawionym protokołem czas trwania leczenia w fazie głównej miał trwać 26 tygodni, w rozszerzonej – 104 tyg., natomiast badanie zakończono po 10 miesiącach od rozpoczęcia rekrutacji (dane pacjentów z okresu 26.03.2012 r.-13.08.2013 r.) Równocześnie dla celów wykazania braku różnic w głównym punkcie końcowym założono konieczność randomizacji po 143 pacjentów do obu grup pacjentów (tj. stosujących awatrombopag i eltrombopag) – zrandomizowano 11 pacjentów do grupy eltrombopagu i 12 do grupy awatrombopagu.

W przeprowadzonych analizach - klinicznej i ekonomicznej - wskazano, iż dawkowanie (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Doptelet) dostosowywane jest do odpowiedzi płytkowej, natomiast dawka początkowa powinna wynosić 20 mg/dzień. W fazie głównej badania AVA-305 (Core Study) średnie dawkowanie 20,13 mg/dzień określono na podstawie danych dla 8 pacjentów (spośród 12), natomiast w trakcie fazy głównej i rozszerzonej (Core Study + Extention Phase) średnie dawkowanie 25,05 mg/dzień określono na podstawie danych dla 13 pacjentów (spośród 17), w tym 5 pacjentów stosowało średnie dawki powyżej 30 mg/dzień, co wskazuje na silną zmienność w obrębie przeprowadzonego badania. Zgodnie z informacją dot. badania AVA-302 średnie dawkowanie w zbliżonej populacji w większej próbie pacjentów (w badaniu awatrombopag stosowało 32 pacjentów) wyniosło 22,34 mg/dzień (vide informacje z raportu agencji TLV). Dodatkowo, w badaniu AVA-305 stwierdzono postępowanie niezgodne z ChPL Revolade/Promacta, tj. stosowanie dawki wyższej niż

75mg/dzień (wartość maksymalna 103,6 mg zgodnie z informacją w CSR str. 144) co w znaczący sposób podwyższa wartość przyjętą jako średnie zużycie dla komparatora.

W związku z powyższym przyjęte w analizie podstawowej założenie dotyczące m.in. dawkowania substancji czynnej nie jest uzasadnione. Za zasadne dla celów analizy podstawowej należy przyjąć dane dotyczące dawkowania obserwowanego w całym dostępnym horyzoncie badania.

2. Odpowiedź (AE):

Analiza ekonomiczna przedłożona Agencji zawiera analizę podstawową. Mając na uwadze wyniki Analizy klinicznej raportującej wyniki badania bezpośrednio porównującego awatrombopag z eltrombopagiem oraz wyniki porównań pośrednich, w tym meta-analiz sieciowych porównujących awatrombopag z eltrombopagiem i romiplostymem, wybrano analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną (dostępne dane kliniczne nie pozwoliły jednoznacznie potwierdzić przewagi klinicznej awatrombopagu nad komparatorami).

Wyboru techniki analitycznej dokonano opierając się na dostępnych dowodach klinicznych, uwzględniając zasady Medycyny Opartej na Dowodach i biorąc pod uwagę ograniczenia dostępnych danych klinicznych przytoczone powyżej przez analityków Agencji.

Przy wyborze danych dotyczących dawkowania w analizie podstawowej uwzględniono aspekt dawkowania leków wśród pacjentów o zbliżonych charakterystykach i zapewniających podobne efekty kliniczne. Dane z fazy randomizacji (fazy zasadniczej, fazy głównej, fazy „Core”) badania AVA-305, pomimo swoich ograniczeń (opisanych przez analityków powyżej) nadal stanowią źródło danych o najwyższej wiarygodności dla porównania dawek awatrombopagu i eltrombopagu, ponieważ:

- dane z fazy randomizacji dotyczą pacjentów zrandomizowanych do leczenia awatrombopagiem i eltrombopagiem, a powszechnie wiadomo, że randomizacja w badaniu prospektywnym zapewnia równomierne rozłożenie pomiędzy grupami czynników zakłócających: znanych i nieznanymi. Również w przypadku niskich liczebności grup jak w przypadku badania AVA-305 etap randomizacji znacząco pomaga osiągnąć ten cel. Uwzględniając dawkowania z różnych źródeł (np. danych z praktyki klinicznej) możemy porównywać dawki ustalone w zupełnie różnych grupach chorych – takie postępowanie, wdrażane w sytuacji braku randomizowanych badań bezpośrednich, budzi wątpliwości co do uzyskania takich samych efektów klinicznych po zastosowaniu porównywanych leków;
- dane z fazy randomizacji badania pozwalały w najlepszym stopniu odzwierciedlić podobne okresy ekspozycji na leki w obydwu grupach. W badaniu AVA-305 z uwagi na częste przerywanie leczenia z powodu braku skuteczności w grupie eltrombopagu sumaryczny okres ekspozycji na awatrombopag był dłuższy od tego dla eltrombopagu (188 osobotygodni vs 116 osobotygodni). Niemniej jednak, dane z fazy randomizacji dotyczą bardziej zbliżonych do siebie okresów ekspozycji na obydwa leki niż porównanie danych z fazy randomizacji i fazy przedłużonej dla awatrombopagu (278 osobotygodni) z danymi z fazy randomizacji dla eltrombopagu (116 osobotygodni; w fazie przedłużonej eltrombopag nie był stosowany). Co więcej, ze względu na projekt badania AVA-305 zakładający stosowanie w fazie przedłużonej awatrombopagu również wśród pacjentów

stosujących eltrombopag w fazie randomizacji, takie porównanie cechuje się bardzo niską wiarygodnością ze względu na uwzględnienie niektórych pacjentów w obydwu porównywanych grupach. Przykładowo, pacjent po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiem z wysokim prawdopodobieństwem wymagał wyższych dawek kolejnego leku (w tym przypadku awatrombopagu w fazie przedłużonej) niż pacjent, który nie był wcześniej leczony eltrombopagiem. Prawdopodobnie z tego powodu średnia dawka awatrombopagu z fazy randomizacji (20,13 mg/d) jest niższa od średniej dawki tego leku łącznie z fazy randomizacji i fazy przedłużonej (25,05 mg/d). Świadczą o tym m.in. cytowane przez Agencję przy kolejnej uwadze wyniki badania: „*Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T i wsp. A multicenter u.s. Study of avatrombopag switch therapy following prior eltrombopag or romiplostim. HemaSphere 2021 5:SUPPL 2 (548-).*”, gdzie: „w grupie 44 pacjentów (25 z pierwotną ITP) średnia tygodniowa dawka awatrombopagu wynosiła 154 mg (ok. 22,01 mg/dzień), natomiast u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczeniem eltrombopagiem lub romiplostymem – 213 mg (ok. 30,43 mg/dzień).”

Tym samym w ramach analizy podstawowej dla analizy ekonomicznej średnie dawki eltrombopagu i awatrombopagu ustalono z uwzględnieniem związku między wysokością dawki leku a uzyskiwanymi efektami klinicznym oraz aspektu stosowania tych leków w grupach chorych o podobnych charakterystykach.

Proponowane przez analityków Agencji podejście („*Za zasadne dla celów analizy podstawowej należy przyjąć dane dotyczące dawkowania obserwowanego w całym dostępnym horyzoncie badania.*”) zakładające uwzględnienie dawkowania awatrombopagu łącznie z fazy randomizacji i fazy przedłużonej badania AVA-305 (eltrombopag nie był stosowany w fazie przedłużonej badania) zdaje się pomijać ww. aspekty i jest niezgodne z oceną danych zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach.

Na uwagę zasługuje fakt, iż ze względu na ograniczenia dostępnych danych klinicznych (w tym ograniczenia przedstawione przez Agencję w komentarzu) w analizach wrażliwości bardzo szeroko testowano parametry dotyczące dawkowania poszczególnych leków:

- dobową dawkę awatrombopag testowano w zakresie od 7,7 mg/d do 39,8 mg/d (20,13 mg/d w analizie podstawowej), w tym również uwzględniono dawkę 22,34 mg/d z badania AVA-302;
- dobową dawkę eltrombopagu w zakresie od 30,7 mg/d do 103,6 mg/d (60,02 mg/d w analizie podstawowej).

Maksymalna zalecana dawka eltrombopagu nie jest taka sama dla wszystkich wskazań. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Revolade wynosi ona 100 mg/d w przypadku małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz 150 mg/d w przypadku ciężkiej niedokrwistości aplastycznej. Aspekt ten może przekładać się na brak stosowania się do zapisów dotyczących maksymalnej dawki w ITP w praktyce klinicznej przez lekarzy prowadzących terapię, gdyż bezpieczeństwo wyższych dawek niż 75 mg/d zostało określone, z tą różnicą, że dotyczyło pacjentów z innymi schorzeniami.

Uwaga 2:

W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).

Nie testowano:

- *możliwości wcześniejszego przerwania terapii eltrombopagiem względem awatrombopagu,*
- *alternatywnych wartości dawkowania określonego na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej.*

Wyjaśnienie:

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Wojciechowski 2021 oraz danymi z CSR AVA-305 w przypadku awatrombopagu istnieje podejrzenie dłuższej odpowiedzi płytkowej względem eltrombopagu (OR=7,01, brak statystycznej istotności wyniku). Podobne obserwacje poczyniono w przypadku metaanalizy Deng 2021 (OR=3,10, brak statystycznej istotności wyniku), która ze względu na niejasność efektu włączenia do analizy pacjentów z pierwotną i wtórną ITP nie została uwzględniona w analizie klinicznej. W związku z powyższą niepewnością za zasadną należy przyjąć możliwość dłuższej ekspozycji na awatrombopag i przeprowadzenie scenariusza analizy wrażliwości, w którym leki nie są stosowane w tożsamym horyzoncie obserwacji, a w horyzoncie zgodnym z prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi płytkowej.

Należy również nadmienić, iż czas trwania leczenia z zastosowaniem wnioskowanej terapii w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej był istotnie różny od horyzontu czasowego przedstawionej analizy ekonomicznej (1 miesiąc w wariancie podstawowym w porównaniu z ok. 16 tygodniami ekspozycji w ramach AVA-305 oraz 23 tygodniami ekspozycji w ramach AVA-302). W badaniu AVA-305 wskazano, iż średni czas stosowania eltrombopagu był krótszy niż awatrombopagu (brak możliwości statystycznej oceny istotności różnicy). W publikacji Cheng 2011 (główna publikacja dla eltrombopagu) średni łączny czas odpowiedzi na leczenie wynosił 14,3 tygodni. Średni czas trwania stosowania TPO-RA u pacjentów w publikacji Al.-Samkari 2022 przed zmianą na awatrombopag wynosił 27,9 miesięcy (SD=43,6, mediana=10,6, zakres: 0,7-179,2) natomiast po zmianie średni czas stosowania awatrombopagu wyniósł 9,1 miesiąca (SD=3,7, mediana=9,2, zakres: 2,8-15,6). Należy nadmienić, iż czas analizy ww. pacjentów był krótki (tj. włączono pacjentów rozpoczynających leczenie od 2019 roku).

Zgodnie z Wytycznymi HTA (2016) „W analizie ekonomicznej należy uwzględnić koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej” (str. 39). Zgodnie z publikacją:

Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. British Journal of Haematology. 2022;. (w AK Wnioskodawcy cytuje się abstrakt Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T i wsp. A multicenter u.s. Study of avatrombopag switch therapy following prior eltrombopag or romiplostim. HemaSphere 2021 5:SUPPL 2 (548-).)

w grupie 44 pacjentów (25 z pierwotną ITP) średnia tygodniowa dawka awatrombopagu wynosiła 154 mg (ok. 22,01 mg/dzień), natomiast u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczeniem eltrombopagiem lub romiplostymem – 213 mg (ok. 30,43 mg/dzień). Zgodnie z informacją zawartą w

suplemencie do publikacji, pacjenci z pierwotną ITP stosowali średnio 151 mg awatrombopagu tygodniowo (ok. 21,57 mg/dzień). W raporcie National Institute For Health And Clinical Excellence, *Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura- Technology appraisal guidance* z roku 2013 wskazano, że średnie zużycie eltrombopagu w badaniu RAISE wynosiło 54,7 mg/dzień. W badaniu EXTEND, w którym średni czas ekspozycji na eltrombopag wynosił 2,37 roku średnie dawkowanie wyniosło 50,20 mg, natomiast u pacjentów wykazujących ciągłą odpowiedź przez co najmniej 25 tygodni zużycie wynosiło ok. 43 mg/dzień.

Wyżej przytoczone źródła wskazują na zasadność przyjęcia alternatywnych średnich dawek stosowanych u pacjentów leczonych awatrombopagiem i eltrombopagiem na poczet analizy wrażliwości.

3. Odpowiedź (AE):

1) Dotyczy „możliwości wcześniejszego przerwania terapii eltrombopagiem względem awatrombopagu”, tj. wyższego prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej i czasu ekspozycji na leki w badaniu AVA-305

Możliwość wcześniejszego przerwania leczenia eltrombopagiem względem leczenia awatrombopagiem świadczyłaby o niższej skuteczności klinicznej tego pierwszego (np. częstsze dyskontynuacje z przyczyny braku skuteczności eltrombopagu niż awatrombopagu lub dłuższe stosowanie eltrombopagu w celu osiągnięcia takiego samego odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią płytkową jak przy stosowaniu awatrombopagu) i konieczności przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównującej koszty i efekty stosowania awatrombopagu względem aktualnie refundowanych leków (romiplostymu i eltrombopagu). Niemniej jednak nie należy tutaj pomijać aspektu związanego z dawkowaniem. Być może takie same efekty kliniczne można osiągnąć dostosowując odpowiednio dawki obydwu leków (np. wyższa dawka eltrombopagu wymagana w celu osiągnięcia takich samych efektów jak niższej dawki awatrombopagu).

Na etapie Analizy klinicznej oraz Analizy ekonomicznej zaobserwowano, że dostępne dane kliniczne mogą wskazywać na potencjalną przewagę kliniczną awatrombopagu nad komparatorami. Przy czym zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach uznano, że nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających tą przewagę.

Ogólnie dłuższy okres ekspozycji na awatrombopag niż okres ekspozycji na eltrombopag w badaniu AVA-305 wynikał z trendu wyższej skuteczności awatrombopagu (np. numerycznie mniejsze ryzyko dyskontynuacji z powodu braku skuteczności, numerycznie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi płytkowej), ale również z projektu tego badania uwzględniającego fazę przedłużoną w ramach której stosowany był wyłącznie awatrombopag, również u części pacjentów stosujących eltrombopag w fazie randomizacji (zasadniczej) badania.

Wyniki cytowanych przez Agencję meta-analiz sieciowych (Wojciechowski 2021¹, Deng 2021²) mogą wskazywać na przewagę kliniczną awatrombopagu nad komparatorami. Przy czym nawet jeżeli pominiemy wnioskowanie istotności klinicznej ze standardowo wybieranym α na poziomie 5% (tj. wartość $p < 0,05$; 95% CI lub 95% CrI nie zawierające 1 lub 0 w zależności od typu danych) i skupimy się na znaczeniu klinicznym obserwowanych wyników, zgodnie z aktualnymi wytycznymi stowarzyszeń statystycznych^{3,4} nie możemy pomijać zakresu zmienności obserwowanych wyników na korzyść wnioskowanej technologii.

Przykładowo, wyniki meta-analizy sieciowej Wojciechowski 2021 dla porównania awatrombopagu z eltrombopagiem w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia trwałej odpowiedzi płytkowej (OR=7,06 dla awatrombopag vs eltrombopag) związane były z bardzo szerokimi zakresami zmienności. Wojciechowski 2021 określił, że stosowanie awatrombopagu związane jest z 7,06-krotnie wyższą szansą (OR) wystąpienia trwałej odpowiedzi płytkowej niż stosowanie eltrombopagu, ale 95% przedziały wiarygodności (CrI) od 0,21 do 'nie do oszacowania'. Przy tak szerokim zakresie zmienności OR prawdopodobieństwo wystąpienia wartości OR równej 0,9 jest prawdopodobnie bardzo zbliżone do prawdopodobieństwa wystąpienia wartości OR równej 7,06. Aspekt ten podważa znacznie obserwowanych średnich wyników.

Co więcej, do przeglądu Wojciechowski 2021 włączono dwa badania dotyczące eltrombopagu: AVA-305 (11 pacjentów stosujących eltrombopag) i RAISE (135 pacjentów stosujących eltrombopag). Ze względu na niższą liczebność grupy chorych i/lub szerszy zakres niepewności wyników badania AVA-305, większy wpływ na ogólne wyniki meta-analizy sieciowej miało badanie RAISE. W badaniu RAISE⁵ pacjenci stosowali eltrombopag w dawce wynoszącej około 50 mg/d (mediana do 10 tygodnia leczenia). Dawka ta była niższa od tej z badania AVA-305 (średnia 60,02 mg/d; mediana 64,47 mg/d), którą uwzględniono w analizie ekonomicznej jako dawkę zapewniającą takie same efekty kliniczne jak eltrombopagu. Powyższe oznacza, że różnica w wysokości średnich dawek może także odpowiadać za obserwowane trendy w prawdopodobieństwie uzyskania trwałej odpowiedzi płytkowej.

Wyniki przeglądu Deng 2021 nie stanowią dowodów naukowych dotyczących populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, gdyż uwzględniają również badania dotyczące innych populacji chorych, w tym trombocytopenii w przebiegu przewlekłych chorób wątroby (badanie ADAPT-1 dla awatrombopagu).

¹ Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J, Pustułka I, Tytuła A, Smela B, Pochopien M, Vredenburg M, McCrae KR, Jurczak W. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021 Jun;38(6):3113-3128. doi: 10.1007/s12325-021-01752-4.

² Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, Wu A, Yang J, Qin D, Zou W, Wu J. Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 28;12:704093. doi: 10.3389/fphar.2021.704093.

³ Griffiths P, Needleman J. Statistical significance testing and p-values: Defending the indefensible? A discussion paper and position statement. *Int J Nurs Stud.* 2019;99:103384. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.07.001

⁴ Mellis C. Lies, damned lies and statistics: Clinical importance versus statistical significance in research. *Paediatr Respir Rev.* 2018;25:88-93. doi: 10.1016/j.prrv.2017.02.002.

⁵ Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011 Jan 29;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2. Erratum in: *Lancet.* 2011 Jan 29;377(9763):382.

2) Dotyczy: długości horyzontu czasowego analizy ekonomicznej

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.3. raportu z analizy ekonomicznej, horyzont czasowy został określony na poziomie jednostki okresu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych – jeden miesiąc leczenia z wykorzystaniem ustalonych dawek leków.

Mając na uwadze zmienny osobniczo okres leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków z uwagi na obecność etapu miareczkowania dawki, możliwości dyskontynuacji leczenia z przyczyn związanych ze skutecznością lub bezpieczeństwem leków oraz odstawienia leków w sytuacji utrzymującej się odpowiedzi, w analizach uwzględniono jednostkę okresu leczenia powtarzającą się w trakcie leczenia ustaloną dawką podtrzymującą.

Powyższe podejście zgodne jest z Wytycznymi Ocen Technologii Medycznych (*„W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.”*).

Na uwagę zasługują następujące aspekty (szczegółowo opisane w odpowiedzi na poprzedzenie uwagi Agencji):

- istotnie różna długość stosowania poszczególnych leków u danego pacjenta świadczyłaby o różnicach w skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwie stosowania tych leków;
- dostępne dowody kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analizowanych TPO-RA mogą sugerować przewagę kliniczną awatrombopagu, jednak dane te nie stanowią jednoznacznego dowodu potwierdzającego przewagę kliniczną awatrombopagu. Na tej podstawie uznano, że w praktyce klinicznej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu będzie co najmniej na takim poziomie jak stosowania eltrombopagu czy romiplostymu – przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tych leków;
- dłuższy okres ekspozycji na awatrombopag niż okres ekspozycji na eltrombopag w badaniu AVA-305 wynikał z numerycznie wyższej skuteczności awatrombopagu oraz z projektu tego badania (faza przedłużona wyłącznie dla awatrombopag, również u części pacjentów stosujących eltrombopag w fazie randomizacji badania);

Tym samym w analizie ekonomicznej przyjęto taki sam czas trwania leczenia wszystkimi porównywanymi lekami i uwzględnienie wyłącznie jednostki czasu trwania leczenia – jednego miesiąca.

3) Dotyczy „alternatywnych wartości dawkowania określonego na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej”

Ze względu na ograniczenia dostępnych danych klinicznych oraz danych dotyczących dawek porównywanych leków w analizach wrażliwości bardzo szeroko testowano parametry dotyczące dawkowania poszczególnych leków:

- dobową dawkę awatrombopagu testowano w zakresie od 7,7 mg/d do 39,8 mg/d (20,13 mg/d w analizie podstawowej);
- dobową dawkę romiplostymu w zakresie od 3 mcg/kg m.c. do 5,9 mcg/kg m.c. (4,62 mcg/kg m.c. w analizie podstawowej) oraz na poziomie 30 mcg/d;
- dobową dawkę eltrombopagu w zakresie od 30,7 mg/d do 103,6 mg/d (60,02 mg/d w analizie podstawowej).

Przeprowadzono łącznie 28 analiz wrażliwości dotyczących dawkowania porównywanych leków.

Przedstawione przez analityków Agencji wysokości dawek leków mieszczą się w zakresie testowanym w analizach wrażliwości przedkładanych Agencji. Stanowią wyłącznie dodatkowe źródła danych wskazujące na dodatkowe źródła danych, przy czym odwołanie analityków Agencji do zapisów Wytycznych HTA dotyczących dawek z praktyki klinicznej, analogicznie jak w przypadku 2 uwagi z niniejszego pisma, zdaje się pomijać niezwykle ważne aspekty dotyczące związku między wysokością dawki leku a uzyskiwanymi efektami klinicznymi oraz określenia dawek leków w sytuacji ich stosowania w grupach pacjentów o podobnych charakterystykach. W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy poczyniono wszelkie starania w celu uwzględnienia tego aspektu, wybierając przede wszystkim dane pochodzące z badań klinicznych których wyniki wykorzystano przy porównaniu efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji oraz mając na uwadze założenia analiz ekonomicznych uprzednio przedkładanych Agencji (np. dla eltrombopagu).

Na uwagę zasługuje fakt, iż dane z praktyki klinicznej (w tym te cytowane przez analityków Agencji) nie odbiegają istotnie od danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedkładanej Agencji.

Uwaga 3:

Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§5. ust. 6 Rozporządzenia):

- i. oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,*
- ii. oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych,*
- iii. kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. ii.*

Wyjaśnienie

W analizie ekonomicznej nie przedstawiono oszacowań zgodnych z §5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia. Nie przedstawiono również kalkulacji urzędowej ceny zbytu zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia. Przedstawiono urzędową cenę zbytu w wariancie bez instrumentu podziału ryzyka, natomiast nie jest to cena, przy której koszt stosowania ocenianej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej

o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 2. Cena zbytu netto nie jest efektywnym kosztem ponoszonym przez szpitale w związku z zakupem leków.

4. Odpowiedź (AE):

Jak opisano w raporcie z analizy ekonomicznej oraz w odpowiedzi na uwagę 2. w niniejszym piśmie, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która opiera się na porównaniu samych kategorii kosztu różniącego porównywane interwencje przy zachowaniu takich samych efektów klinicznych. Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy. Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) uwzględniającą takie same efekty zdrowotne porównywanych interwencji uznano, że kryterium identyfikacji technologii lekowej o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR będący ilorazem kosztu w grupie i lat życia skorygowanych o jakość, tj. QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) zostanie spełnione w przypadku technologii lekowej o najniższym koszcie o czym świadczą następujące przekształcenia:

Kryterium najniższego ACUR dla dwóch technologii można przedstawić jako:

$$ACUR_1 < ACUR_2 \equiv \frac{Koszt_1}{QALY_1} < \frac{Koszt_2}{QALY_2}$$

Jeżeli efekty są takie same i $QALY_1 = QALY_2$ (jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów) wówczas ww. zależność zostanie zredukowana do:

$$\frac{Koszt_1}{QALY_1} < \frac{Koszt_2}{QALY_1} \equiv Koszt_1 < Koszt_2$$

Z powyższych przekształceń wynika, że kryterium najniższego ACUR wśród opcjonalnych technologii lekowych zostaje zredukowane do kryterium najniższego kosztu w ramach analizy minimalizacji kosztów. Tym samym, realizując zapisy § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją w ramach analizy ekonomicznej zidentyfikowano opcjonalną technologię lekową o najniższym koszcie. Względem tej technologii określono ceny progowe w myśl § 5 ust 3 Rozporządzenia.

Na uwagę zasługuje fakt, że w analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość dla wszystkich interwencji) cena progowa, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia będzie taka sama jak najniższa z cen progowych, o których mowa w §5 ust. 4 Rozporządzenia, co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$ACUR_{wnioskowana\ technologia} = \min(ACUR_{opcjonalna\ technologia})$$

Czyli:

$$\left(\frac{Koszt\ całkowity}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \min\left(\frac{Koszt\ całkowity}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne (QALY) wszystkich grup są takie same, przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{\text{wnioskowana technologia}} = \min(\text{Koszt całkowity}_{\text{opcjonalna technologia}})$$

Jest to warunek progowy dla ceny progowej, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] względem najtańszego komparatora.

Mając na uwadze, iż dane wejściowe modelu i propozycja Wnioskodawcy dotyczy cen zbytu netto („cen producenta”, bez VAT, bez marży hurtowej), a wysokość VAT (8%) uwzględnianego przy kalkulacji urzędowych cen zbytu oraz wysokość marży hurtowej (5%) uwzględnianej dodatkowo przy kalkulacji cen hurtowych brutto są stałe, w ramach analizy przeprowadzono kalkulację progowych cen zbytu netto o czym poinformowano w rozdziale 3.4. raportu z analizy ekonomicznej.

Na uwagę zasługują następujące aspekty:

- kalkulacja progowych urzędowych cen zbytu możliwa jest na podstawie raportowanych progowych cen zbytu netto poprzez dodanie VAT ($'cena\ zbytu\ netto' \times (1 + 8\%)$)
- urzędowa cena zbytu również nie stanowi bezpośredniego kosztu dla świadczeniodawcy (np. szpitala), gdyż nie uwzględnia marży hurtowej. Sprzedaż do szpitala możliwa jest wyłącznie przy cenie hurtowej brutto, na podstawie której w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, definiowany jest limit finansowania leku dostępnego w programach lekowych.

Uwaga 4:

Analiza wrażliwości zawiera uzasadnienie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań.

Wyjaśnienie

Nie przedstawiono uzasadnienia wyboru poszczególnych danych dla celów analizy wrażliwości. Przeprowadzono analizę scenariuszową, pomijając np. wartości masy ciała pacjentów, które mogłyby przyjąć w warunkach polskich wraz z zakresem np. 1 odchylenia standardowego.

5. Odpowiedź (AE):

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Każdy parametr modelu obliczeniowego poddano testowaniu w analizie wrażliwości. W przypadku dostępności kilku źródeł informacji na temat danego parametru, zakres zmienności takiego parametru oceniono na poziomie zmienności średnich wartości w całej populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. W takich sytuacjach odstępowano od oceny rozrzutu wartości tego parametru w obrębie danej populacji. Testowano tylko realne wartości, które mogą obrazować wartość średnią danego parametru w całej populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i nie uwzględniano skrajnych wartości danego parametru (np. minimalnej lub maksymalnej masy ciała dotyczącej pojedynczych chorych) czy wartości dotyczących arbitralnie przyjętej grupy pacjentów z danej populacji (np. 95% CI, średnia - SD).

III w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):

Uwaga 1:

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie

W ramach szacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu objęcia jej refundacją, jako punkt wyjścia przyjęto wielkość populacji z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oporną na inne sposoby leczenia, która rozpocznie leczenie awatrombopagiem w przypadku niepowodzenia splenektomii lub z przeciwwskazaniami do splenektomii w horyzoncie czasowym analizy.

Założono, że na populację tę składają się chorzy, którzy w scenariuszu nowym w ramach wnioskowanego programu lekowego rozpoczną leczenie wnioskowaną technologią zamiast eltrombopagiem (w przypadku chorych z niepowodzeniem splenektomii lub z przeciwwskazaniami do splenektomii) lub romiplostymem (w przypadku chorych z niepowodzeniem splenektomii), zgodnie z ustalonym wykorzystaniem poszczególnych leków we wnioskowanym programie lekowym. Tym samym założono, że rozszerzenie dostępu do kolejnego leku z grupy agonistów receptora trombopoetyny (TPO-RA) nie spowoduje jednocześnie możliwości włączenia do wnioskowanego programu lekowego dodatkowej puli pacjentów.

W ramach Międzynarodowego konsensusu eksperckiego z roku 2019 (Provan 2019) wskazano, że u dorosłych pacjentów, u których wielokrotne terapie nie powiodły się, przejście z jednego TPO-RA na inną i sekwencyjną terapię ma pozytywny wpływ na odpowiedź i profil bezpieczeństwa leczenia. Dostępne są również dane z retrospektywnego badania (Al-Samkari 2022) opisujące wyniki u pacjentów, którzy zmienili leczenie z romiplostymu lub eltrombopagu na awatrombopag, co skutkowało wysokim odsetkiem odpowiedzi u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszy TPO-RA. Z uwagi na powyższe oraz kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego, które nie precyzują postępowania w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dostępnymi lekami z grupy TPO-RA, należy założyć, że jedną z możliwych ścieżek leczenia dla chorych po niepowodzeniu eltrombopagiem i romiplostymem jest przejście na leczenie wnioskowaną technologią medyczną. Tym samym w scenariuszu nowym pominięto pulę pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami TPO-RA dostępnymi w ramach istniejącego programu lekowego w momencie objęcia leku wnioskowanego refundacją.

6. Odpowiedź (BIA):

Rozważany problem decyzyjny dotyczy w praktyce wpisania awatrombopagu do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” (program B.97.), w którym obecnie refundowane są dwa inne leki z grupy TPO-RA.

Kryteria realizacji programu B.97. nie precyzują możliwości sekwencyjnego wykorzystania leków z tej samej grupy terapeutycznej, ale teoretycznie tego nie wykluczają jeżeli w momencie inicjalizacji leczenia daną substancją czynną spełnione są wszystkie kryteria włączenia do danego leczenia. Przy braku jednoznacznych informacji na temat możliwości sekwencyjnego stosowania leków w programie B.97., jak ma to miejsce w innych programach wielolekowych (np. programie dla reumatoidalnego zapalenia stawów) takie postępowanie w praktyce klinicznej może nie być powszechne.

Niezależnie od administracyjnego przyzwolenia na takie postępowanie, sugerowany przez analityków Agencji stan kliniczny wymagający zastosowania kolejnego leku z grupy TPO-RA prawdopodobnie jest bardzo słabo rozpowszechniony. Napływ dodatkowych pacjentów do programu w sytuacji refundacji awatrombopagu (tj. nieleczonych w programie przy braku refundacji awatrombopagu) dotyczy tak naprawdę tylko pacjentów wykazujących wysoką „oporność” na leki z grupy TPO-RA, które generalnie są wysoce skuteczne i dobrze tolerowane. Taki pacjent miałby w wywiadzie splenektomię lub przeciwskazania do niej, niepowodzenie dwóch aktualnie refundowanych TPO-RA i wysoką „szansę” na niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem trzeciego TPO-RA. W takiej sytuacji lekarz prowadzący terapię pacjenta może szukać innych opcji terapeutycznych i nie rozważać stosowania trzeciego leku z tej samej grupy. Włączenie takiego pacjenta do programu będzie więc mało prawdopodobne.

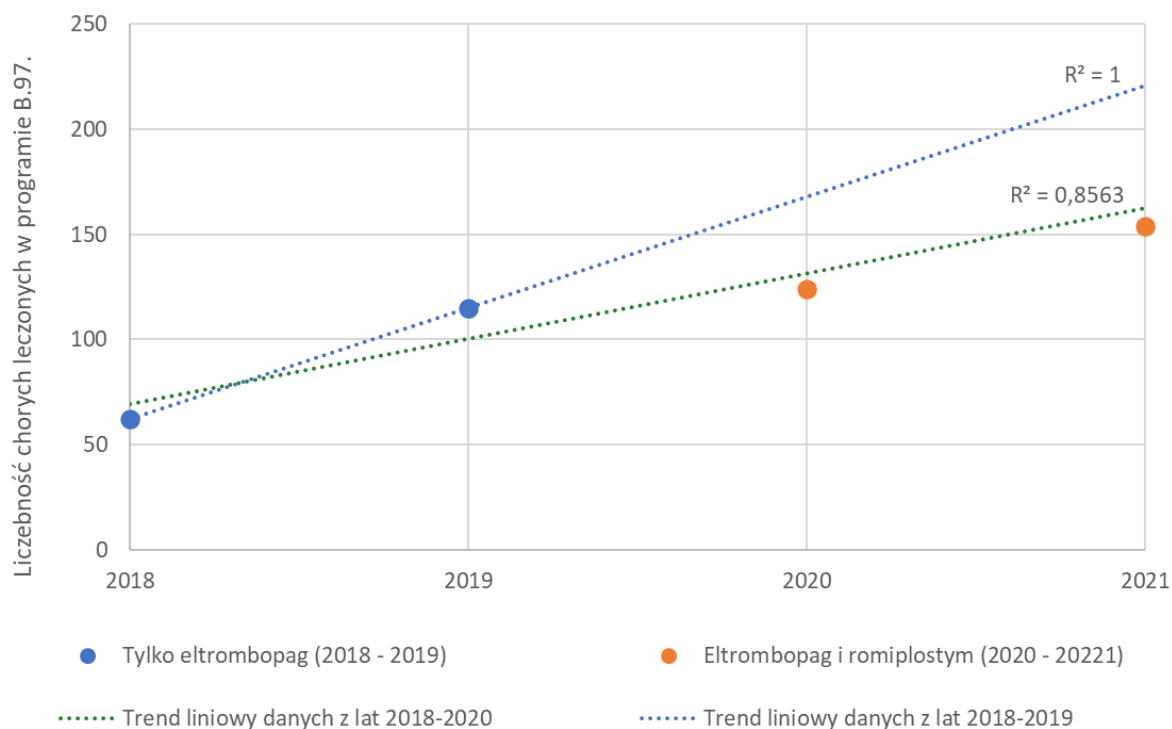
Co więcej sugerowany przez analityków Agencji stan kliniczny odnosi się do grupy chorych, która tylko teoretycznie spełnia kryteria realizacji proponowanego programu lekowego.

Potwierdzeniem braku napływu dodatkowych pacjentów do programu w wyniku refundacji kolejnego leku TPO-RA są dane NFZ dotyczące dotychczasowej liczebności populacji chorych leczonych w programie B.97., tj.

- dane z portalu Statystyka NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>) za lata 2018 – 2020
- dane z 2021 roku prezentowane w Uchwale Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.

Analiza ww. danych sugeruje, że nawet dodanie drugiego leku (romiplostymu) do programu B.97. w 2020 roku nie spowodowało istotnego napływu dodatkowych pacjentów do tego programu – liczebność całkowita grupy pacjentów leczonych w tym programie nie przewyższała trendu obserwowanego wcześniej tylko dla jednego leku i to niezależnie od tego jak potraktujemy dane z 2020 roku (tj. roku, w którym romiplostym został wpisany do programu):

- trend liniowy liczebności populacji pacjentów stosujących eltrombopag w latach 2018 – 2019 znajduje się powyżej liczebności pacjentów z lat 2020 – 2021, tj. po wprowadzeniu romiplostymu do programu;
- trend liniowy liczebności populacji pacjentów w programie B.97. w latach 2018 – 2020 znajduje się powyżej liczebności pacjentów w 2021 roku, tj. w pierwszym pełnym roku refundacji romiplostymu w programie (por. rysunek poniżej).



Rysunek 1. Zmiana liczebności populacji chorych leczonych w programie B.97. w zależności od liczby leków dostępnych dla pacjenta w tym programie.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet przedłożonej Agencji uwzględniono jedyną istotną konsekwencję objęcia refundacją wnioskowanej technologii lekowej – zastępowanie w danym roku stosowania innych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.97.

IV W ramach analizy racjonalizacyjnej:

Uwaga 1:

Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7. ust. 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

W analizie racjonalizacyjnej wskazano na obliczenia dla niwolumabu (str. 7 AR), natomiast same obliczenia przeprowadzono dla lenalidomidu (str. 9 AR).

7. Odpowiedź (AR):

Na stronie 7 raportu z analizy racjonalizacyjnej nieprawidłowo odwołano się do leku – powinno być „Lenalidomidum”, tak jak w pozostałych częściach raportu z analizy racjonalizacyjnej.

V Wskazanie źródeł danych:

Uwaga 1:

Analizy, o których mowa w § 1, nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie

W analizie wpływu na budżet jako źródło bibliograficzne zalecanego zakresu dawkowania awatrombopagu (średnia z zalecanych dawek: minimalnej i maksymalnej) wskazano Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r., które nie stanowi źródła informacji na temat wariantów dawkowania ocenianej technologii medycznej.

W analizie racjonalizacyjnej odwołania bibliograficzne wskazują na błędne odnośniki np. [95] – w bibliografii nie ma takiego odwołania, część bibliografii jest niezasadna.

8. Odpowiedź (BIA i AR):

W raporcie z analizy wpływu na budżet i modelu analizy („Zalecany zakres dawek”) podano nieprawidłową referencję: przy dawkowaniu wnioskowanej technologii w miejsce [37] (Obwieszczenie Ministra Zdrowia...) powinno być [57] (Charakterystyka Produktu Leczniczego Doptelet).

W analizie racjonalizacyjnej podano nieprawidłową referencję przy raportowaniu danych NFZ z 2020 i 2019 roku:

- w miejsce [95] powinno być [69]
- w miejsce [96] powinno być [70]

Odnośnie braku zasadności części bibliografii: w analizie ekonomicznej, analizie wpływu na budżet i analizie racjonalizacyjnej nie pominięto żadnego źródła danych. Obecność dodatkowych referencji bibliograficznych wynika wyłącznie z faktu, iż stworzono jedną listę bibliograficzną do wszystkich części ekonomicznych HTA. Wszystkie raporty ekonomiczne zawierają taką samą listę pozycji bibliograficznych, mając na uwadze, iż znaczna część źródeł danych pokrywa się w tych raportach i wspólna lista powinna ułatwić weryfikację i identyfikację źródeł danych zarówno wnioskodawcy jak i analitykom Agencji. Powyższe wynika również z faktu, iż analitykom Agencji przedłożono model zawierający łącznie analizę ekonomiczną, analizę wpływu na budżet i analizę racjonalizacyjną.