

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.15.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Doptelet (awatrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D.69.3)”

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 przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

Krzysztof Stepka

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Doptelet (awatrombopag) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D.69.3)”

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. 2022 poz. 463 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- 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

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. 2021 poz. 1285 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 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.

.....

.....

.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

18.05.2022 r.

Krzysztof Stepka



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

18.05.2022

Krzysztof Stepka



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer * (rozdział u, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.4, str. 34 i 35.	<p><u>Dotyczy dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków Agencji, odnośnie dawkowania eltrombopagu, sposobu raportowania wyników dla badania AVA-3-5 oraz jednej autorski dokumentu technicznego przeglądu z NMA.</u></p> <p><i>Dawkowanie komparatora (eltrombopagu)</i> Istotnie średnia i mediana dawki eltrombopagu w badaniu [REDACTED] ChPL Revolade znajduje się zapis wskazujący, że dawkowanie można dostosowywać w zależności od liczby płytek krwi (tak aby utrzymywać liczbę płytek krwi na poziomie $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$), a maksymalną dopuszczalną dawką jest 75 mg/dobę. [REDACTED]</p> <p><i>Wykorzystanie danych z badania [REDACTED] i sposób przedstawienia jego wyników</i> W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badania [REDACTED]</p> <p>Jednocześnie należy zaznaczyć, że agencja EMA, pomimo wskazania na uzupełniający charakter wyników badania [REDACTED]</p> <p>W przypadku informacji na temat [REDACTED] należy zaznaczyć, że w analizie klinicznej przytoczono dane z raportu z badania klinicznego [REDACTED], w którym zamieszczono informację odnośnie tego punktu końcowego pomimo, iż kryterium włączenia do badania stanowił negatywny wynik testu ciążowego. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że negatywny wynik testu ciążowego w trakcie badania, jak również stosowanie uznanych za skuteczne metod antykoncepcji nie gwarantuje 100% pewności, że nie istnieje szansa na zajście w ciążę pacjentki w trakcie trwania badania i hipotetycznie może dojść do wystąpienia takiej sytuacji. W badaniu [REDACTED], zgodnie z danymi z CSR, żadna pacjentka nie przerwała udziału w badaniu z powodu ciąży, zatem można przypuszczać, że zaraportowanie tego punktu końcowego miało najprawdopodobniej charakter formalny. Niemniej jednak jest zgodne</p>

	<p>ze stanem odnotowanym w badaniu i nie jest sprzeczne z kryteriami włączenia do ww. badania.</p> <p><i>Informacje na temat jednej z autorek NMA</i> W przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową Wojciechowski 2021/ Wilson 2020, w opublikowanej referencji Wojciechowski i wsp. przedstawiono dane dotyczące konfliktu interesów, w tym p. Koo Wilson. Opracowanie zostało sfinansowane przez ██████████ ██████████ która przeprowadziła systematyczne przeszukiwanie literatury i metaanalizę sieciową. Ponadto należy zaznaczyć, że referencja NMA Wojciechowski i wsp. została oficjalnie opublikowana w uznanym, recenzowanym czasopiśmie naukowym (Advances in Therapy, impact factor w 2020 roku: 3,847, 5-letni impact factor (2020): 4,289), co oznacza, że jego wiarygodność oraz jakość metodologiczna została poddana niezależnej weryfikacji.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8189936/pdf/12325_2021_Article_1752.pdf</p>
<p>Tabela 63. oraz tabela 39, tabela 53</p>	<p><u>Dotyczy przedstawionych przez analityków Agencji niezgodności z „minimalnymi wymaganiami” (wiersze z „NIE” lub „?” wskazanych tabel)</u></p> <p>Wskazane przez analityków niezgodności z „minimalnymi wymaganiami” z tabeli 63. pomijają argumenty przedstawione w odpowiedzi Wnioskodawcy na Minimalne wymogi oraz często zdają się przeczyć informacjom przedstawionym w zasadniczej części AWA. Na szczególną uwagę zasługują następujące aspekty:</p> <p>a) Dawkowanie leków w analizie podstawowej (na podstawie badania AVA ████████):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analitycy Agencji wskazują, że dane dotyczące dawkowania z badania ██████████ (średnia dawka awatrombopagu w fazie zasadniczej wynosząca 20,13 mg/d; średnia dawka tego leku w fazie zasadniczej i przedłużonej wynosząca 25,05 mg/d); • W piśmie z odpowiedziami na uwagi Agencji w sprawie spełnienia „minimalnych wymagań” podano potencjalne wytłumaczenie obserwowanych różnic: <ul style="list-style-type: none"> ○ niską liczebność grup i związaną z tym wysoką fluktuację średnich wartości; ○ uwzględnienie w fazie przedłużonej pacjentów po niepowodzeniu leczenia eltrombopagiem w fazie zasadniczej; pacjenci po niepowodzeniu agonisty trombopoetyny (TPO-RA) wymagają wyższych dawek kolejnego TPO-RA, zgodnie z wynikami badania Al- Samkari 2022 wskazanego przez Agencję (obecność pacjentów wymagających wyższych dawek leku zwiększyła średnią); • wytłumaczono także, że uwzględniono dawki z fazy zasadniczej, gdyż dane z fazy przedłużonej uwzględniają również pacjentów z grupy

eltrombopagu (ci pacjenci wpływaliby zarówno na dawkę średnią w grupie awatrombopagu jak i w grupie eltrombopagu, co z punktu widzenia porównania dawek w tych samych populacjach pacjentów jest nie do przyjęcia – pacjenci z fazy przedłużonej stosujący wcześniej eltrombopag byli na kolejnym etapie leczenia);

- w rozdziale 5.3.3. AWA analitycy Agencji potwierdzają zasadność dawkowania awatrombopagu na podstawie wyników badania AWA-305, potwierdzając zbieżność danych z tego badania z wynikami badania AI-Samkari 2022;
- opcjonalne zestawy dawek porównywanych leków, w tym również zbliżone do dawek z analizy podstawowej, dawki leków uwzględnione w analizach zaakceptowanych przez zagraniczne agencje HTA (szwedzką TLV i szkocką SMC) testowano w analizie wrażliwości.

b) Możliwość wcześniejszego przerwania terapii eltrombopagiem względem awatrombopagu:

- Analitycy Agencji opierają wniosek o możliwości przerwania wcześniejszej terapii na podstawie danych dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania „trwałej odpowiedzi płytkowej” zgodnie z definicją z badań klinicznych (wyniki badania AWA-305 i opublikowanych meta-analiz, w tym wskazanej przez analityków Agencji meta-analizy dotyczącej innego wskazania – leczenia trombocytopenii w przebiegu przewlekłych chorób wątroby);
- Uzyskanie „trwałej odpowiedzi płytkowej” zgodnie z definicją z badań klinicznych nie jest równoznaczne z przerwaniem leczenia przez lekarza prowadzącego terapię; decyzja podejmowana jest indywidualnie; zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Doptelet przerwanie terapii tym lekiem należy rozważyć dopiero w przypadku uzyskania poziomu płytek krwi wyższego niż 250 mld na litr; Obserwowane w badaniu

c) Oszacowania zgodne z §5. ust. 6 Rozporządzenia:

- W piśmie Wnioskodawcy wykazano, że cena progowa zgodna z art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji jest równa minimalnej cenie zgodnej z §5 ust. 4 Rozporządzenia. Tak więc przedstawiono ceny progowe zgodne z §5. ust. 6 Rozporządzenia.
- Dodatkowo wykazano, że w przypadku analizy minimalizacji kosztów kalkulacja CUR-ów nie jest wymagana w celu identyfikacji opcjonalnej technologii o najniższym CUR.

d) Zakres zmienności wartości parametrów w analizie wrażliwości:

- Każdy parametr modelu obliczeniowego poddano testowaniu w analizie wrażliwości.

	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku dostępności kilku źródeł danych na temat wartości parametru, w analizie wrażliwości testowano wyniki z poszczególnych źródeł • W powyższej sytuacji dla większości parametrów (z wyjątkiem dawek leków wymagających pogłębionej analizy wrażliwości z uwagi na wpływ na wnioski) odstąpiono od testowania rozrzutu wartości parametru w obrębie danego źródła danych <p>e) Napływ dodatkowych pacjentów do programu w przypadku refundacji 3. leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozważania analityków Agencji w zakresie potencjalnego stosowania sekwencyjnego analizowanych leków i potencjalnego napływu dodatkowych pacjentów do programu (tj. więcej pacjentów leczonych w danym roku w przypadku refundacji 3 leków niż w przypadku refundacji 2 leków) [redacted] • W odpowiedzi na uwagę analityków w piśmie dotyczącym spełnienia „minimalnych wymagań”, na podstawie oceny liczebności populacji pacjentów leczonych w analizowanym programie w latach 2018 - 2021 <u>wykazano</u>, że objęcie refundacją 2. leku w programie nie zwiększyło liczby pacjentów leczonych w tym programie; na tej podstawie należy oczekiwać, że dodanie kolejnego leku również nie będzie miało istotnego wpływu na liczebność pacjentów leczonych w danym roku w programie.
<p>Rozdział 5.3.1. i 6.3.1. str. 64 – 65, 78</p>	<p><u>Dotyczy kosztu wydania/podania leku jako koszt różniący i wykazanie tego aspektu jako ograniczenie podważające poprawność kalkulacji cen progowych</u></p> <p>Należy podkreślić, że proponowane przez analityków Agencji [redacted]</p> <p>Należy również mieć na uwadze poprzednie opinie analityków Agencji, które zostały wykorzystane w trakcie przygotowania analiz wnioskodawcy – [redacted]</p>
<p>Rozdział 5.3.1., str. 65</p>	<p><u>Dotyczy horyzontu czasowego CMA (niewystarczający wg analityków Agencji)</u></p>

	<p>Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przyjęto jednostkę okresu realnego stosowania porównywanych technologii jako horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów. Takie same efekty kliniczne stosowania porównywanych leków (braku istotnych różnic w skuteczności) przekładają się również na brak różnic między tymi lekami w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetku pacjentów przerywających leczenie w wyniku „sukcesu terapeutycznego”; • odsetku pacjentów ze zmniejszoną dawką leku w wyniku „sukcesu terapeutycznego”; • długości okresu stosowania tych leków przed przerwaniem leczenia lub zmniejszeniem dawki leku w wyniku sukcesu terapeutycznego; <p>Nie zidentyfikowano żadnych informacji wskazujących na istotną przewagę jakiegokolwiek TPO-RA nad pozostałymi w zakresie powyższych punktów końcowych. Natomiast dostępne dowody naukowe wskazują (w zakresie innych punktów końcowych) [REDACTED]</p> <p>Takie samo podejście do oceny horyzontu czasowego oraz dawkowania porównywanych leków jak w analizach wnioskodawcy zastosowano w analizach zaakceptowanych przez zagraniczne agencje HTA (szwedzkiej TLV i szkockiej SMC).</p>
<p>Rozdział 5.3.2., str. 66</p>	<p><u>Dotyczy kosztu jednostkowego eltrombopagu z przetargu</u></p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdział 5.3.3., str. 67</p>	<p><u>Dotyczy porównania ilorazu kosztów jednostkowych leków pomiędzy krajami (walidacja konwergencji)</u></p> <p>Na uwagę zasługuje, że przedstawione w ramach analizy konwergencji porównanie kosztów analizowanych leków pomiędzy danymi z Polski, Szwecji i Szkocji jest obarczone szeregiem ograniczeń. Koszt poszczególnych leków uwzględnia różne wartości VAT (lub pominięcie tej wartości w obliczeniach) i marż. Obecność degresywnych, progresywnych marż lub ryczałtowych dodatków istotnie może wpływać na koszt jednostkowy leku, różnice w kosztach jednostkowych pomiędzy lekami oraz, obliczony przez Agencję, iloraz kosztów jednostkowych leków. Tym samym wnioski z przeprowadzonego przez analityków Agencji „porównania” kosztów między krajami nie należy odnosić do cen zbytu analizowanych leków.</p>
<p>Rozdział</p>	<p><u>Dotyczy ograniczeń związanych z oceną liczebności populacji docelowej</u></p>

6.3.1. str. 78- 80	<p>a) Na uwagę zasługuje fakt, iż wyniki badania PLATE uwzględniono w analizach wnioskodawcy wyłącznie przy ocenie liczebności populacji pacjentów potencjalnie mogących korzystać z wnioskowanej technologii. Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem liczby pacjentów stosujących TPO-RA w Polsce. Tym samym ograniczenie danych z badania PLATE (pomimo faktu, iż leczenie sterydami stosowane jest praktycznie u wszystkich pacjentów) nie ma wpływu na wnioski i wyniki analizy wpływu na budżet.</p> <p>b) Przeprowadzono dwa warianty oceny liczebności populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii. Tylko jeden wariant uwzględnił dane NFZ uzyskane z AWA Revolade 2019, których wiarygodność ekstrapolacji kwestionują analitycy Agencji. Wyniki obydwu wariantów były bardzo zbliżone, co potwierdza wiarygodność obliczeń wnioskodawcy.</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 80px; margin: 10px 0;"></div> <p>roku).</p>
--------------------------	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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. 2021 poz. 523, 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.