

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

|  |  |
|--|--|
| <b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b> |  |
| <b>Numer:</b>  | OT.4231.55.2022  |
| <b>Tytuł:</b>  | Evrenzo (roksadustat) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek |

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 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 Konflikty 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 przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

Roman Rezmer

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Evrenzo (roksadustat) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

<sup>1</sup> 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

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

<sup>3</sup> 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. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu<sup>5</sup>:

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

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., 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.*

.....

.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

**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**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer*<br>(rozdziału,<br>tabeli,<br>wykresu,<br>strony)                        | Uwagi  |
|--|--|
| <p><b>UWAGA NR 1</b></p> <p>3.3.2.<br/>Liczebność populacji,<br/>strona 12</p> | <p><b><u>Uwaga odnośnie do sposobu szacowania populacji osób dorosłych z niedokrwistością z powodu przewlekłej choroby nerek na podstawie bazy SWIAD</u></b></p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b><br/>Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę na istotną kwestię w przyjętej przez Analityków Agencji metodyce szacowania liczby chorych z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) na podstawie bazy SWIAD, która w opinii Wnioskodawcy może zawyżać liczebność populacji docelowej i w konsekwencji ograniczać możliwość wnioskowania na podstawie przedstawionych szacunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analitycy zakładają, że „Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których kiedykolwiek w przeszłości rozpoznano przewlekłą niewydolność nerek, rozumianą jako N18 z podkodami: XXX.0 – XXX.9, niezależnie od zaszeregowania”. Z powyższego założenia nie wynika, że brano pod uwagę jedynie liczbę pacjentów żyjących (wykluczając zgony) i obecnie cierpiących na PChN. Dla porównania: liczba ponad <u>818 tys.</u> chorych z PChN w 2018 r. wg danych SWIAD, wskazana przez Analityków Agencji w tabeli nr 4 AWA, jest istotnie wyższa niż zaprezentowane dane w Analizie Wpływu na Budżet Wnioskodawcy (na stronie 16), oparte o dane także pozyskane z baz płatnika publicznego – z platformy internetowej NFZ <a href="http://ezdrowie.gov.pl">ezdrowie.gov.pl</a> - wskazujące na liczbę <u>238 tys.</u> w 2018 r.</li> </ol> <p>Podobnie na liczbę około <u>200 tys. zdiagnozowanych</u> chorych z PChN, wskazuje w swojej opinii Pani prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii - tabela 14, str. 20 AWA, cyt.: „<i>W Polsce dotkniętych PChN może być około 4 mln. Około 13% dorosłych z PChN tylko ~5% (200 tysięcy) znajduje się pod opieką Poradni Nefrologicznych. Wynika z tego, że wielu chorych na PChN nie wie o swojej chorobie, a tym nie ma zdiagnozowanej niedokrwistości.</i>”</p> <p>Na zbliżone dane epidemiologiczne tj. <u>ok. 225 tys. chorych z PChN</u>, wskazuje również doniesienie <i>Gellert R. i wsp.: Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce, (NEFROL DIAL POL. 2021; 25: 33-40): „w Polsce tylko 225.000 (15%) ma ustalone rozpoznanie PNN.”</i></p> <p>Należy zatem stwierdzić, że dane pochodzące z bazy SWIAD mogą kilkukrotnie zawyżać liczbę chorych zdiagnozowanych na PChN.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. W założeniach Analityków Agencji wskazano, że wystarczy kiedykolwiek dla danego pacjenta sprawozdanie anemii w historii choroby (w postaci rozpoznania wg ICD-10: D63 z podkodami, D64, D64.8 oraz D64.9), ażeby był to chory spełniający definicję populacji docelowej. Tymczasem kryterium <i>sine qua non</i> kwalifikacji do terapii roksadustatem bądź ESA jest <b>wystąpienie anemii, przy wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości</b> takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem. Omawiane wykluczenie nie zostało zaznaczone w bazie SWIAD. .</li> </ol> <p>Część chorych, u których kiedykolwiek w przebiegu PChN sprawozdano anemię otrzymała leczenie celowane ukierunkowane na eliminację ww. przyczyn anemii i <u>obecnie</u> anemia może u tych pacjentów już nie występować, tym samym nie zwiększając szacowanej puli populacji docelowej. Niniejszy wniosek podkreśliła</p> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>też w swojej opinii Pani prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii - tabela 16, str. 23 AWA, cyt.: <i>Aktualnie stosowane technologie medyczne: „Uzupełnienie niedoborów żelaza. U części chorych z niedoborami tego pierwiastka powoduje wzrost stężenia Hb do wartości 10 i&gt;g/dl i tacy chorzy nie wymagają leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę.”</i></p> <p>3. Kolejnym istotnym aspektem jest fakt, że rozpoznanie anemii (ICD-10: D63 i D64 z podkodami) może nie dotyczyć anemii, której przyczyną jest PChN (anemii nerkopochodnej), bowiem kody ICD-10: „D63 z podkodami, D64, D64.8 oraz D64.9” obejmują także inne etiologie anemii niż nerkopochodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D63 – Niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych sklasyfikowanych gdzie indziej;</li> <li>• <u>D63.0 – Niedokrwistość w przebiegu choroby nowotworowej [przyp. Autora: która może być leczona czynnikami stymulującymi erytropoezę w ramach katalogu chemioterapii i nie są to chorzy zasilający pulę populacji docelowej];</u></li> <li>• D63.8 – Niedokrwistość w przebiegu innych chorób przewlekłych sklasyfikowanych gdzie indziej;</li> <li>• D64 – Inne niedokrwistości;</li> <li>• <u>D64.8 - Inne określone niedokrwistości; Rzekoma białaczka dzieci, Niedokrwistość leukoerytoblastyczna</u></li> <li>• D64.9 - Nieokreślona niedokrwistość.</li> </ul> <p><b>Oznacza to, że w przyjętej metodyce oszacowań Agencji konieczne jest uwzględnienie faktu obecnego występowania PChN, a także anemii i jej etiologii, gdyż nieuwzględnienie tych założeń przyczynia się do istotnego zawyżenia populacji docelowej.</b></p> |
| <p><b>UWAGA NR 2</b></p> <p>4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy</p> | <p><b><u>Uwaga do ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego z powodu otwartego charakteru badania DOLOMITES.</u></b></p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b></p> <p>Otwarty charakter badania DOLOMITES wynikał z faktu obiektywnego braku możliwości przeprowadzenia zaślepienia z uwagi na różne drogi podania leku badanego i leku alternatywnego (droga doustna vs podanie dożylnie / podskórne). Przeprowadzenie badania z zaślepieniem wymagałoby zastosowania iniekcji lub infuzji z placebo w grupie badanej (oraz podaży doustnej placebo w grupie kontrolnej) co stanowiłoby obciążenie dla pacjenta:</p> <p><i>„The selection of an open label design for the comparator studies although not optimal was attributed to challenges due to different administration route (would need multiple additional injections or infusions), and potentially identifiable difference in iron supplementation requirements which was acceptable.”</i></p> <p>Agencja EMA w momencie rejestrowania leku Evrenzo® uznała jednak, że otwarty charakter badania DOLOMITES nie stanowi istotnego ograniczenia uniemożliwiającego rejestrację.</p> <p>Źródło: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a></p>   |
| <p><b>UWAGA NR 3</b></p> <p>4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym</p>         | <p><b><u>Uwaga dotyczy braku porównania roksadustatu z epoetyną alfa - następujące fragmenty:</u></b></p> <p>„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z epoetyną alfa – refundowaną technologią w danym wskazaniu. W analizie klinicznej przyjęto, że właściwe komparatory dla roksadustatu stanowią darbopoetyna alfa oraz epoetyna alfa, tymczasem nie przedstawiono wyników badań bezpośrednio porównujących roksadustat z epoetyną alfa, nie podjęto próby przeprowadzenia porównania pośredniego z ww. komparatorem, nie przedstawiono też żadnych dowodów wskazujących na</p>  |

|  |   |
|--|---|
| wnioskodawcy, strona 30  | równoważność darbopoetyny i epoetyny w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu”  |
| oraz   | oraz  |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, strona 45 | „Wnioskodawca prawidłowo wskazał, że komparatorami są epoetyna alfa i darbopoetyna alfa, jednak w oszacowaniach analizy ekonomicznej potraktował je jako komparator łączny – czynniki stymulujące erytropoezę<br>Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, w którym odnalazł badanie wskazujące, że roksadustat jest nie-gorszy od darbopoetyny alfa. W analizie ekonomicznej porównał się jednak z komparatorem łącznym, tj. czynnikami stymulującymi erytropoezę (patrz uwaga względem komparatora powyżej)”   |
| oraz   | oraz  |
| 12. Wykaz niezgodności i analiz wymagań minimalnych , strona 66  | „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z epoetyną alfa – refundowaną technologią w danym wskazaniu (§ 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej przyjęto, że właściwe komparatory dla roksadustatu stanowią darbopoetyna alfa oraz epoetyna alfa. W ramach dyskusji w analizie klinicznej przedstawiono wyłącznie krótkie odniesienie do badania RCT Nissenson 2002 porównującego darbopoetynę alfa oraz epoetynę alfa. Ponadto w oszacowaniach analizy ekonomicznej wnioskodawca potraktował epoetynę alfa i darbopoetynę alfa jako komparator łączny – czynniki stymulujące erytropoezę (§ 4 ust. 3 pkt. 1 oraz § 5 ust. 2 pkt 1-3 Rozporządzenia w kontekście zachodzenia art. 13 UoR).”  |
|  | <p><b><u>Odpowiedź:</u></b></p> <p>Odpowiedź na powyższe uwagi umieszczono w odpowiedzi Wnioskodawcy na stwierdzone niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2021 r., poz. 74), z dnia 23.11.2022 r., gdzie ponownie:</p>  |
|  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. przytoczono dowody naukowe najwyższej jakości, które potwierdzają terapeutyczną równoważność darbopoetyny (DAR) i epoetyny alfa (EPO),</li> <li>2. podniesiono kwestie wątpliwości w rozpatrywaniu EPO jako komparatora ze względu na marginalne znaczenie w ocenianej populacji chorych,</li> <li>3. podniesiono brak uzasadnienia dla przeprowadzania porównania pośredniego z komparatorem o marginalnym znaczeniu,</li> <li>4. powołano się na podejście Agencji do podobnych problemów decyzyjnych (gdzie nie wymagano przeprowadzenia porównania z terapią alternatywną stosowaną przez znikomą liczbę chorych),</li> <li>5. przytoczono, że zgodnie z Rozporządzeniem MZ ws. wymagań minimalnych nie ma konieczności dokonania odpowiedniego porównania z <u>każdą</u> refundowaną technologią alternatywną: „§ 4 ust. 3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: 1) porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (...)”.</li> </ol> |
|  | Wątpliwości Wnioskodawcy budzi fakt nieuwzględnienia przedłożonych wyjaśnień w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.   |
|  | Poniżej Wnioskodawca ponownie odnosi się do wspomnianych kwestii:   |
|  | <p><b>1. Dowody wskazujące na równoważność darbopoetyny i epoetyny w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu</b></p>   |
|  | <p><u>W Analizie Problemu Decyzyjnego w rozdz. 5 Komparatory, w uzasadnieniu wyboru komparatora przedstawiono dowody naukowe, w postaci randomizowanych badań klinicznych, rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych z metaanalizą,</u></p>  |
|  | <p><b><u>wskazujące na terapeutyczną równoważność w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa DAR i EPO</u></b> – stosowanych w różnych odstępach między dawkami, z różnymi drogami podania i w różnych grupach chorych, w ocenianym wskazaniu.</p>  |

Zgodnie z dostępnymi danymi, wszystkie produkty lecznicze zawierające czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) są skuteczne przy podaniu zgodnym z zaleceniami producentów (wytyczne kliniczne *Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease*, RA 2020). **Wytyczne kliniczne wskazują także na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy ESAs** (wytyczne *Chronic kidney disease: managing anaemia - NICE 2015* oraz wytyczne *Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, KDIGO 2012*).

Ponadto, także w randomizowanych badaniach klinicznych wykazano terapeutyczną równowagę DAR i EPO:

- w randomizowanym badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym DAR i EPO wykazano, że przy zmniejszonej częstotliwości dawkowania DAR utrzymuje ona stężenie hemoglobiny równie skutecznie jak EPO u dializowanych chorych z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek, a profil bezpieczeństwa obu leków jest zbliżony [Nissenson 2002];
- podobne wyniki w odniesieniu do utrzymywania się stężenia hemoglobiny oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie chorych niedializowanych [Akizawa 2011]. W badaniu Akizawa 2011 wykazano, że DAR charakteryzuje się prawie takim samym efektem farmakologicznym jak EPO;
- w randomizowanym badaniu Locatelli 2001 u 93% chorych stosujących DAR oraz 92% chorych leczonych EPO odnotowano odpowiedź na leczenie, określoną jako osiągnięcie docelowych wartości hemoglobiny. W obu grupach stężenie hemoglobiny utrzymywało się na prawidłowym poziomie (11-13 g/dl) przez 24-godniowy okres obserwacji [Locatelli 2001].

Wyniki te znalazły potwierdzenie w przeglądach systematycznych z metaanalizą, w których wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu między chorymi stosującymi DAR i EPO [Palmer 2014, Wilhelm-Leen 2015].

Ponadto, wszystkie odnalezione wytyczne leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek potwierdzają, że wybór ESA dokonuje się na podstawie lokalnej dostępności, obecnego i docelowego poziomu Hb.

**W związku z dostępnymi dowodami naukowymi w postaci wytycznych klinicznych, randomizowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych z metaanalizą można wnioskować o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie DAR i EPO oraz zbliżonym efekcie farmakologicznym obu terapii. W związku z tym należy traktować ESA jako klasę terapeutyczną, a więc zasadnym jest porównanie z całą klasą jako komparatorem zbiorczym, a nie z pojedynczymi substancjami.**

## **II. Epoetyna alfa nie wypełnia definicji technologii alternatywnej zgodnie z wytycznymi Agencji**

Wnioskodawca dokonał wyboru komparatora w oparciu o Wytyczne oceny technologii medycznych Agencji oraz Rozporządzenie MZ ws. Wymagań minimalnych. Zgodnie z Wytycznymi: „*Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.: – wykaz świadczeń gwarantowanych; – analiza rynku sprzedaży leków; – wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi; – rejestry*”.

Wnioskodawca kierując się Wytycznymi dokonał analizy rynku refundacyjnego ESA (DAR i EPO), która wskazuje na bardzo znikomy udział zastosowania EPO wśród chorych leczonych w ramach programu lekowego B.37. Należy wskazać, iż **EPO jest stosowana jedynie u 13 chorych czyli u jedynie 1,16% chorych wg danych NFZ dot. pierwszej połowy 2022 roku, którzy stosują ESA, w porównaniu z 1 106 chorych stosujących darbepoetynę.** Ponadto, dane dot. 13 pacjentów leczonych EPO są dostępne jedynie bez rozróżnienia na wiek chorych. Jest to istotny fakt, gdyż EPO może być stosowana zarówno u dorosłych jak i u dzieci zatem nie jest pewne jaki odsetek spośród tych 13

|                          |  |
|--------------------------|--|
|                          | <p>chorych stanowią dzieci, natomiast wnioskowana terapia roksadustatem ma być stosowany jedynie u osób dorosłych.</p> <p>Należy zatem podkreślić, że <b>EPO nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w rozważanej populacji docelowej i przez to nie wypełnia definicji komparatora</b>. Jest to wyjątkowa sytuacja na rynku, w której przy dostępności jedynie dwóch substancji czynnych, jedna z nich dominuje na rynku i stanowi jego zdecydowaną większość - ok. 99% udziałów DAR w programie lekowym.</p> <p><b>Wnioskodawca chciałaby nadmienić, iż założenia dotyczące rynku ESA w Polsce zostały potwierdzone w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (str. 18, Rysunek nr 2) EPO jest terapią o marginalnym znaczeniu.</b></p> <p><b>III. Możliwości wykonania porównania pośredniego z EPO</b></p> <p>Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących roksadustat z EPO, ewentualne porównanie pośrednie roksadustatu i EPO przy braku badań <i>head-to-head</i> stanowiłoby istotne ograniczenie możliwości wnioskowania w rozpatrywanym problemie decyzyjnym, szczególnie, że dla porównania ROXA z DAR (która to dominuje na rynku) dostępne jest badanie <i>head-to-head</i>.</p> <p><b>IV. Inne podejścia Agencji do oceny technologii lekowych, gdzie rynek technologii alternatywnych jest zdominowany</b></p> <p><b>Warto nadmienić, iż AOTMIT wielokrotnie w swoich ocenach przychyliła się do podejścia, w którym nie przedstawiano porównania z terapiami o marginalnym rozpowszechnieniu, podobni jak w przypadku rynku ESA w Polsce, dlatego też Wnioskodawca ma nadzieję na zastosowanie egalitarnego podejścia w rozpatrywanym problemie decyzyjnym.</b></p> <p>Poniżej przedstawiono przykłady analiz weryfikacyjnych Agencji<sup>8</sup>, w których wystąpiła analogiczna sytuacja i uznano, że <u>komparator stanowią leki najczęściej stosowane w praktyce klinicznej</u>, a nie wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu, szczególnie gdy ich zastosowanie jest znikome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lynparza, rak prostaty – brak porównania z radem, który podobnie jak EPO stanowił bardzo małą część rynku (około 6%). <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf</a></li> <li>• Keytruda, rak urotelialny – w badaniu KEYNOTE-045 technologię alternatywną stanowiła chemioterapia konwencjonalna (docetaksel, paklitaksel oraz winflunina). W raporcie przedstawiono wyniki dla chemioterapii jako komparatora zbiorczego. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_[pembrolizumab]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_[pembrolizumab]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf</a></li> <li>• Polivy, oporny lub nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B – brak porównania w AKL i AE z innymi schematami chemioterapii niż bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem oraz piksantron z uwagi na ich znikomy udział w rynku zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych. <b>Analitycy Agencji stwierdzili, iż „należy wskazać, że zgodnie z rozporządzeniem ws wymagań minimalnych wybór komparatora (tj. schematu BR) należy uznać za zasadny” oraz, że „wykonanie porównań pośrednich z pozostałymi możliwymi do zastosowania terapii w omawianym wskazaniu wiązałaby się z dużą niepewnością”.</b> <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/014/AWA/14_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf">45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf (aotm.gov.pl)</a></li> </ul> |
| <p><b>UWAGA NR 4</b></p> | <p><b>Uwaga dotyczy następujących fragmentów:</b><br/> „W 2021 roku FDA nie zatwierdziło roksadustatu w leczeniu niedokrwistości PChN u pacjentów dializowanych i niedializowanych. Decyzja podjęta była ze względu na profil</p>  |

|   |   |
|---|---|
| <p>4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, strona 41</p> | <p>bezpieczeństwa roksadustatu, w tym wysokie ryzyko występowania poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Wg FDA, w celu zatwierdzenia nowego wniosku potrzebne są dodatkowe badania kliniczne.”</p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b><br/> Powyższa uwaga Agencji w zaproponowanym brzmieniu może wprowadzić w błąd decydentów, pacjentów, lekarzy i innych uczestników systemu, ponieważ jej wydźwięk świadczy o braku rejestracji leku Evrenzo w FDA z uwagi na profil bezpieczeństwa roksadustatu, co nie jest zgodne ze stanem faktycznym i wymaga wyjaśnienia.</p> <p>Roksadustat jest terapią, zarejestrowaną w Unii Europejskiej w analizowanym wskazaniu, jednak nie posiada takiej rejestracji w USA. Brak rejestracji leku w USA nie był jednak powiązany bezpośrednio z brakiem skuteczności terapii, czy też jej bezpieczeństwem, a czynnikami formalnymi związanymi z konstrukcją badań klinicznych.</p> <p>Czynniki stymulujące erytropoezę stosowane są od ponad 30 lat. Znanym zdarzeniem niepożądanym związanym z ich stosowaniem są istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – kompozytowy punkt końcowy w postaci wystąpienia udaru mózgu, zawału serca i śmiertelności z wszystkich przyczyn, który jest wrażliwy na długość czasu obserwacji w trakcie i po leczeniu). W związku z tym również dla ROX był to punkt końcowy szczególnego zainteresowania.</p> <p>W populacji niedializowanych chorych w badaniach kontrolowanych placebo uczestniczyli chorzy ze znaczną niedokrwistością, a ponieważ prawdopodobieństwo poprawy niedokrwistości było niższe u chorych z ramienia kontrolnego (słaby „efekt placebo” u chorych z nasiloną anemią), to częściej przerywali oni leczenie. W przypadku trzech badań kontrolowanych placebo łączny odsetek chorych, którzy ukończyli badanie wynosił 62% i 41% odpowiednio dla ROX i PLC. <b>W związku z tym różnica w liczbie chorych, którzy ukończyli badanie, spowodowała brak odpowiednio długiego okresu obserwacji do oceny częstości występowania MACE w grupie placebo. Skutkiem tego ograniczenia jest zakłócona analiza bezpieczeństwa ze względu na dłuższe okresy obserwacji u chorych leczonych ROX i znacznie krótsze u chorych leczonych PLC.</b></p> <p><b>Należy jednak podkreślić, że program rozwojowy ALPINE dla ROX obejmował 8 badań u dializowanych i niedializowanych chorych (ponad 9,6 tysięcy chorych), w których porównano skuteczność ROX nie tylko z PLC, ale także z aktywnym komparatorem (DAR) i nie wykazano różnic w bezpieczeństwie. Wątpliwość FDA wynikała jedynie z trudności w interpretacji analizy bezpieczeństwa z powodu krótkiego czasu obserwacji chorych leczonych placebo.</b></p> <p>W badaniu <i>DOLOMITES</i> ocena zdarzeń sercowo naczyniowych nie była pierwszorzędnym punktem końcowym, ponieważ wtedy istniałaby konieczność przeprowadzenia badania na większej próbie chorych oraz jego zaślepienia. W dokumencie EPAR wydanym przez EMA, ocenę MACE w badaniu <i>DOLOMITES</i> przeprowadzono na podstawie analizy <i>post-hoc</i>. <b>EMA nie wyraziła wątpliwości w tym zakresie, które uniemożliwiłaby rejestrację a roksadustat został zarejestrowany w Unii Europejskiej.</b></p> <p>Należy podkreślić, iż poza Europą roksadustat jest także zarejestrowany w Chinach, Japonii, Australii i Nowej Zelandii. Szeroki plan badań rozwojowych roksadustatu <i>ALPINE</i> wykazał nie gorszy profil bezpieczeństwa niż ESA.</p> <p><i>Źródło: FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting July 15, 2021 Roxadustat.</i></p> |
| <p><b>UWAGA NR 5</b></p> <p>5.3.4. Obliczenia</p>   | <p><b><u>Uwaga dotyczy następującego fragmentu:</u></b><br/> Obliczenia własne Agencji - porównanie roksadustatu (ROXA) z EPO i DAR na podstawie modelu wnioskodawcy, z wykorzystaniem kosztu za mcg/jednostkę DAR/EPO na podstawie danych NFZ</p>  |

|  |  |
|--|--|
| <p>własne Agencji, strona 47</p>   | <p><b>Odpowiedź:</b><br/> W obliczeniach własnych Agencja wykorzystwała koszt EPO i DAR na podstawie danych NFZ za rok 2021, a więc o [REDACTED] niższą dla DAR i [REDACTED] niższą dla EPO w stosunku do cen wykorzystanych przez Wnioskodawcę (dostępnych za rok 2020).</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p><b>Należy wyraźnie podkreślić, iż pomimo obniżonego kosztu DAR, wnioskowana terapia roksadustatem jest wciąż terapią dominującą [REDACTED]</b></p> <p>Ponadto, należy zwrócić szczególną uwagę, iż poczynione przez analityków Agencji oszacowania w porównaniu z EPO nie mogą stanowić podstawy do wnioskowania na temat opłacalności leku Evrenzo w rozpatrywanej populacji docelowej z uwagi na znikomy, ok. 1,16%, udział w rynku EPO.</p>  |
| <p><b>UWAGA NR 6</b></p> <p>6.1.2. Dane wejściowe do modelu, strona 50</p> <p>oraz</p> <p>6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet, strona 52, tabela 37 – wiersz 1</p> <p>oraz</p> <p>6.3.1. Ocena modelu</p> | <p><b><u>Uwaga dotyczy fragmentów w AWA dotyczących sposobów szacowania populacji przez Wnioskodawcę, która w opinii Agencji zaniża liczebność populacji docelowej dla terapii roksadustatem</u></b></p> <p>„W tym miejscu należy zwrócić uwagę na oszacowania analityków Agencji w zakresie liczebności i charakterystyki polskich pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, którzy nie zostali jak dotąd poddani dializom. Łącznie zidentyfikowano 140 854 pacjentów potencjalnie spełniających kryteria włączenia do programu na przestrzeni ostatnich ośmiu lat. Zgodnie z analizą produkty stymulujące erytropoezę były zastosowane łącznie u 3,66% pacjentów potencjalnie spełniających kryteria. W roku 2021 łącznie zidentyfikowano 29 405 pacjentów, a odsetek wysycenia populacji programem wyniósł 4,03%. Wobec czego, liczebność populacji oszacowana przez wnioskodawcę prawdopodobnie jest zaniżona. Zaobserwowano również, że populacja zdefiniowanych pacjentów zwiększa się na co wskazują również dane dotyczące nowołączonych pacjentów do programu w 2021 roku, które były wyższe o ponad jedną trzecią patrząc na rok uprzedni.”</p> <p>oraz</p> <p>„Opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią jest niewystarczający, wnioskodawca prognozuje liczbę pacjentów wyłącznie w oparciu o dane za program lekowy nie uzasadniono braku podjęcia próby oszacowania populacji pacjentów, którzy dotychczas byli poza programem lekowym a mogą potencjalnie spełniać kryteria”</p> <p>oraz</p> <p>„Dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej”.</p> |

|   |   |
|---|---|
| wnioskodawcy, strona 52, tabela 37 – wiersz 6                           |   |
| oraz  | oraz  |
| 12. Wykaz niezgodności i analiz względem wymagań minimalnych, strona 66 | „W opinii analityków Agencji zasadniczą nieprawidłowością analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę był brak rzetelnej oceny populacji ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Przyjęte założenia zostały oparte na modelowaniu danych historycznych dla programu, co uniemożliwia rzeczywistą ocenę populacji. Analitycy Agencji w odpowiedzi na brak wskazanych danych w analizach wnioskodawcy uzupełniająco przeprowadzili analizę baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wskazując w ramach rozdziału 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i> kierunek i dynamikę zmian liczebności pacjentów wraz z realnym poziomem wydatków w tej grupie pacjentów.”   |
| oraz  | oraz  |
| 12. Wykaz niezgodności i analiz względem wymagań minimalnych, strona 66 | „Analiza wpływu na budżet nie zawiera właściwego oszacowania populacji docelowej, której wnioskowana technologia może być zastosowana. Posiłkowano się wyłącznie danymi ze sprawozdań dotyczących leczenia w ramach programu lekowego. Analiza powinno w sposób rzetelny obrazować wielkość populacji potencjalnie spełniającej kryteria włączenia (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia). W niniejszej analizie uzupełniająco wskazano inny sposób szacowania liczebności populacji docelowej włączając w to potencjał całkowity populacji aktualnie poza programem.”  |
|   | <b><u>Odpowiedź:</u></b>  |
|   | Wnioskodawca dołożył wszelkich możliwych starań, aby możliwie najdokładniej oszacować liczbę chorych kwalifikujących się do populacji docelowej. Oszacowanie liczby chorych rozpoczynających leczenie w programie lekowym B.37 przeprowadzono w oparciu o dane płatnika za program lekowy B.37, które były zweryfikowane z ekspertami mającymi doświadczenie w leczeniu anemii w PChN ██████████. Ekspertcy wyrazili konsensus w zakresie liczby chorych kwalifikujących się rocznie do programu lekowego, nie było zatem podstaw do poszukiwania alternatywnych danych dotyczących liczebności populacji docelowej.  |
|   | Należy podkreślić, iż w opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję (tabela 14, strona 20 AWA) <b>nie wszyscy chorzy objęci są terapią a wielu chorych na PChN nie wie o swojej chorobie, a tym samym nie ma zdiagnozowanej niedokrwistości. Dlatego też trudno jest oczekiwać, iż nagle skokowo poprawi się diagnostyka PChN i niedokrwistości z nią związanej tak, aby więcej chorych mogło otrzymać odpowiednią terapię. Nagle poprawiającej się diagnostyki i zwiększającej się liczebności chorych kwalifikowanych do programu lekowego nie obserwowano jak dotąd w programie B.37 (tabela 9, strona 17) – wręcz przeciwnie liczba nowo włączonych chorych do programu zdaje się maleć (wyjątkiem jest rok 2021, być może dlatego że rok 2020 przypadł na szczyt pandemii Covid i wtedy to zanotowano rekordowo niską liczbę nowych chorych włączonych do programu – stąd w 2021 r. obserwowany efekt „odbicia”).</b> |
|   | Także Analitycy Agencji w swoich obliczeniach wskazując na 634 i 669 chorych odpowiednio w pierwszym i w drugim roku refundacji zakładają, że liczba nowych chorych włączonych do programu będzie jedną z najwyższych liczebności nowych chorych rocznie, którzy do tej pory byli leczeni w programie lekowym, nawet jeśli dostępne be inne opcje terapeutyczne w programie niż tylko DAR i EPO.  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Ponadto, należy mieć na uwadze ograniczenia w korzystaniu z bazy SWIAD wyszczególnione w uwadze odnośnie do sposobu szacowania populacji osób dorosłych z niedokrwistością z powodu przewlekłej choroby nerek (Uwaga nr 1), które w opinii Wnioskodawcy mogą zawyżać liczebność populacji docelowej.</p>   |
| <p><b>UWAGA NR 7</b></p> <p>6.1.2. Dane wejściowe do modelu, strona 50</p> <p>oraz</p> <p>6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet, strona 52, tabela 37</p> | <p><b><u>Uwaga dotyczy braku uwzględnienie udziałów DAR i EPO w obliczeniach Wnioskodawcy</u></b></p> <p>„Należy w tym miejscu wskazać, że wnioskodawca nie przedstawił udziałów technologii opcjonalnych rozumianych jako epoetyna i darbepoetyna-alfa. Model wpływu na budżet wyłącznie zakłada komparator złożony rozumiany jako klasa terapeutyczna substancji co nie jest w pełni prawidłowym podejściem.”</p> <p>oraz</p> <p>„Nie przeprowadzono analizy rozpowszechnienia darbepoetyny i epoetyny, finansowanych aktualnie w programie B.37”.</p> <p>oraz</p> <p>„Zdaniem analityków Agencji model powinien uwzględniać zarówno modelowanie kosztów interwencji wnioskowanej jak i komparatorów – dwie substancje czynne”.</p> <p>oraz</p> <p>„komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy jest ważony komparator złożony z dwóch substancji czynnych, nie przeprowadzono analizy dla pojedynczych technologii”.</p> <p><b><u>Odpowiedź</u></b></p> <p>Struktura udziałów w rynku technologii opcjonalnych EPO i DAR została przez Wnioskodawcę uwzględniona w Analizie Wpływu na Budżet w kosztach ponoszonych zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu nowym, uwzględniającym refundację wnioskowanej technologii.</p> <p>Koszt złożonego komparatora w Analizie Wpływu na Budżet uwzględnia zatem, iż udziały w rynku wynoszą odpowiednio 1,5% i 98,5% dla EPO i DAR. Przytoczone udziały są zbieżne z tymi, uwzględnionymi w Analizie ekonomicznej w szacowaniu kosztu zbiorczego komparatora – ESA.</p> <p>Uwaga Agencji wydaje się być zatem niezasadna.</p> |
| <p><b>UWAGA NR 8</b></p> <p>6.1.2. Dane wejściowe do modelu, strona 50</p>   | <p><b><u>Uwaga Agencji dotyczy założenia wnioskodawcy, że 89,19% pacjentów podaje lek samodzielnie w domu w porównaniu z danymi pochodzącymi z bazy SWIAD, wg których wynika, że ESA (podawane dożylnie i podskórnie) są podawane w 45-47% samodzielnie przez pacjentów – fragment:</u></b></p> <p>„W analizie przyjęto, koszt podania jako średnią ważoną kosztu podania leków, biorąc pod uwagę liczbę wykonanych poszczególnych świadczeń oraz koszt do nich przypisany. Zważając na roczną liczbę wykonanych świadczeń związanych z wykonaniem programu w 2020 r. <b>wnioskodawca przyjął, że 89,19% pacjentów podaje lek w domu</b>, a pozostała część korzysta ze świadczeń związanych z podaniem leku w trybie ambulatoryjnym. Dane rzeczywiste wskazują, że pacjenci mają podawane leki na wizytach w trybie ambulatoryjnym, jednak korzystając z indywidualnych danych pacjentów na podstawie sprawozdanej krotności substancji czynnej oraz dat świadczeń przeprowadzono oszacowania ze względu na podania leku. Pod uwagę wzięto wszystkie sprawozdane podania darbepoetyny na przestrzeni ostatnich 8 lat. Zgodnie z zapisami programu lekowego dotyczącymi dawkowania tej substancji czynnej przyjęto, że każde sprawozdanie dawki przekraczającej 40 µg uznano za wypisanie dabapoetyny również do podania przez pacjenta samodzielnie. <b>W bazie zidentyfikowano łącznie 82 657 zdarzeń rozumianych jako przepisanie darbepoetyny, zgodnie z przyjętą metodologią zidentyfikowano, że 31,06% było podanych przez pacjenta samodzielnie.</b></p>                   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Zawężając rzeczywisty szacunek na rok 2020 i 2021 <b>oszacowano ten odsetek na poziomie 45,06% i 47,41% odpowiednio</b>. Mając na uwadze powyższe, w zakresie podawania model potencjalnie prowadzi do niedoszacowania wyników.”</p> <p><b><u>Odpowiedź</u></b><br/> <b><u>Wykorzystanie nowych danych z bazy SWIAD, do której Wnioskodawca nie miał dostępu w momencie przygotowywania analiz HTA, prowadzi do zmiany wnioskovania z Analizy Ekonomicznej Wnioskodawcy - na dominację roksadustatu</u></b> [REDACTED]</p> <p><b><u>Tym samym terapia ROX jest terapią dominującą w porównaniu z ES</u></b> [REDACTED] <b><u>a także wiąże się z wykazaniem oszczędności po stronie płatnika publicznego już w 1. roku refundacji ROX</u></b> [REDACTED].</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Posiłkując się modelem i przyjmując w obliczeniach ceny EPO i DAR na podstawie danych NFZ przedstawiony w rozdziale 3.5 Analizy Weryfikacyjnej, scenariusz zakładający podanie ESA u [REDACTED] w ramach hospitalizacji jednodniowej lub w trybie ambulatoryjnym również prowadzi do zmiany wnioskovania na dominację roksadustatu [REDACTED]</p> <p>A zatem uwaga analityków Agencji wpływa na zmianę wnioskovania na dominację roksadustat [REDACTED]</p> <p>Ponadto, zmiana parametru dotyczącego częstości podania preparatów ESA w ramach hospitalizacji jednodniowej lub w trybie ambulatoryjnym z [REDACTED] wpływa na wnioskovanie w Analizie Wpływu na Budżet tj. <b>objęcie roksadustatu refundacją wiąże się z wykazaniem oszczędności po stronie płatnika publicznego już w 1. roku refundacji ROX</b> [REDACTED]</p> |
| <p><b>UWAGA NR 9</b></p> <p>6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, strona 51</p> <p>oraz</p> <p>12. Wykaz niezgodności i analiz względem wymagań minimalnych, strona 66</p> | <p><b><u>Uwaga dotyczy fragmentów:</u></b></p> <p>„Do oszacowania istniejących wydatków budżetowych ograniczono się do wskazania liczby pacjentów nowokwalifikowanych. Oszacowane w ten sposób wydatki dla scenariusza istniejącego w 2022 roku wg modelu wynoszą około [REDACTED] na leczenie [REDACTED] pacjentów. Dla porównania należy wskazać, że w 2021 roku łącznie leczono 1 425 pacjentów, z których 634 pacjentów było nowowłączonych, program generował obciążenie w łącznej kwocie 3,76 mln zł, co różni się znacząco od oszacowań wnioskodawcy.”</p> <p>oraz</p> <p>„Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów w stanie klinicznym określonym jak we wniosku. Przedstawiono wyłącznie oszacowania pochodzące z modelowania wartości wydatków w ramach nowowłączanej do leczenia populacji pacjentów zamiast przeprowadzenia analiz dla finansowania świadczeń ogółem (refundacja apteczna, inne dostępne świadczenia opieki zdrowotnej) (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).”</p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b></p>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>Oszacowane wydatki dla scenariusza istniejącego w 2022 wg modelu wynoszą [REDAKTOWANE] jednak kwota ta jest przeznaczona na leczenie [REDAKTOWANE], a nie jak sugerują analitycy Agencji na leczenie [REDAKTOWANE]</p> <p>Wciąż zauważalna różnica w kwocie [REDAKTOWANE] przeznaczona na leczenie [REDAKTOWANE] w porównaniu do kwoty 3,76 mln zł poniesionej na leczenie 1 425 pacjentów wynika z <b>różnic w liczbie jednostek preparatów ESA przypadających na leczenie jednego chorego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej</b> - określona w programie B.37 w ustalonej wysokości, bez względu na masę ciała, a liczbą jednostek wynikających z dawkowania określonego w ChPL poszczególnych leków (określona na kg masy ciała).</p> |
| <p><b>UWAGA NR 10</b></p> <p>6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, strona 52 tabela 37</p> | <p><b><u>Uwaga dotyczy fragmentu:</u></b><br/>„Założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, deklarowana wielkość dostaw wielokrotnie przewyższa oszacowania dla wariantu prawdopodobnego, dwukrotnie przekracza wariant max.”</p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b><br/>Uwaga Agencji jest niezasadna, bowiem deklarowana wielkość dostaw zgadza się z oszacowaniami liczby opakowań dla wariantu prawdopodobnego:</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  |   |
| <p><b>UWAGA NR 11</b></p> <p>6.3.3.<br/>Obliczenia własne Agencji, strona 54</p>                                     | <p><b><u>Uwaga dotyczy obliczeń własnych Agencji w ramach Analizy Wpływu na Budżet z wykorzystaniem większej liczby nowo włączonych do programu chorych wg założeń Agencji oraz niższego kosztu za 1 mcg DAR / 1 jednostkę EPO.</u></b></p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b><br/>W obliczeniach własnych Agencji wskazano 634 pacjentów w 1. roku analizy i 669 pacjentów w 2. roku, które to wartości przyjęto na podstawie analizy bazy SWIAD, będącej w dyspozycji Agencji.</p> <p>Należy podkreślić, iż w opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję (tabela 14, strona 20 AWA) <b>nie wszyscy chorzy objęci są terapią a wielu chorych na PChN nie wie o swojej chorobie, a tym samym nie ma zdiagnozowanej niedokrwistości. Dlatego też trudno jest oczekiwać, iż nagle skokowo poprawi się diagnostyka PChN i niedokrwistości tak, aby więcej chorych mogło otrzymać odpowiednią terapię. Skokowo poprawiającej się diagnostyki i zwiększającej się liczebności chorych kwalifikowanych do programu lekowego nie obserwowano jak dotąd w programie B.37 (tabela 9, strona 17) – wręcz przeciwnie – liczba nowo włączonych chorych do programu zdaje się maleć (wyjątkiem jest rok 2021, być może dlatego że rok 2020 przypadł na szczyt pandemii Covid i wtedy to zanotowano rekordowo niską liczbę nowych chorych włączonych do programu – stąd w 2021 r. obserwujemy efekt „odbicia”)</b>.</p> <p>Analitycy Agencji w swoich obliczeniach wskazujących na 634 i 669 chorych odpowiednio w 1. i w 2. roku refundacji zakładają, że liczba nowych chorych włączonych do programu będzie jedną z najwyższych liczebności nowych chorych rocznie, którzy do tej pory byli leczeni w programie lekowym, nawet wtedy, kiedy dostępne były inne opcje terapeutyczne niż tylko DAR i EPO takie jak glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta.</p> <p>Ponadto, należy mieć na uwadze ograniczenia w korzystaniu z bazy SWIAD wyszczególnione w uwadze odnośnie do sposobu szacowania populacji osób dorosłych z niedokrwistością z powodu przewlekłej choroby nerek (Uwaga nr 1), które w opinii Wnioskodawcy mogą zawyżać liczebność populacji docelowej.</p> <p><b>Pomimo wskazania wyższych wartości liczebności populacji kwalifikującej się do programu lekowego B.37, wniosek z Analizy Weryfikacyjnej pozostaje niezmienny – w drugim roku refundacji roksadustat przyczynią się do uzyskania oszczędności przez Płatnika Publicznego, które będą nawet wyższe niż oszacowane przez Wnioskodawcę w Analizie Wpływu na Budżet.</b></p> |
| <p><b>UWAGA NR 12</b></p> <p>8. Uwagi do zapisów programu lekowego, strona 56 – tekst oraz tabela na 41 wiersz 1</p> | <p><b><u>Uwaga dotyczy propozycji analityków Agencji do zmian w zapisie programu lekowego i komentarzy do opinii Pana prof. Ryszarda Gellerta:</u></b></p> <p><i>„Wprowadzenie sekcji „Zamiana leków” jako punkt 3. programu z jednoczesnym zastąpieniem dalszej numeracji punktów, w brzmieniu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>W przypadku <b>stabilnych pacjentów dializowanych</b> otrzymujących produkty stymulujące erytropoezę, gdy w ocenie lekarza prowadzącego występuje ważny powód kliniczny dopuszcza się możliwość zamiany leków epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa na roksadustat.</i></li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>• <b>Nie dopuszcza się zamiany leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumianej jako zamiany leczenia epoetyną alfa na darbepoetynę alfa lub darbepoetyny alfa na epoetynę alfa.</b></p> <p>oraz</p> <p><b><u>Tabela 41, wiersz 1 – dotyczy fragmentu: „przyp. analityka: przytoczone kryteria prawdopodobnie stanowią przeciwwskazania do kwalifikacji”</u></b></p> <p><b><u>Odpowiedź:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uwaga w punkcie pierwszym: omawiany <b>program lekowy B.37 dotyczy pacjentów niedializowanych</b> (patrz kryterium wykluczenia: „szyłkowa niewydolność nerek” w której pacjent jest kierowany do dializoterapii). Uwaga nie jest możliwa do uwzględnienia w omawianym programie lekowym, gdyż dotyczy innej populacji niż wnioskowana;</li> <li>2. Uwaga w punkcie drugim nie dotyczy terapii roksadustatem, zatem Wnioskodawca nie może się do niej odnieść, nie będąc podmiotem odpowiedzialnym dla ESA;</li> <li>3. Zdaniem Wnioskodawcy w opinii ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego – Pana prof. Ryszarda Gellerta - nie było intencji wskazywania przeciwwskazań do kwalifikacji terapii roksadustatem, a jedynie rozszerzenie wskazań do kwalifikacji roksadustatem – np. ekspert zaproponował rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o populację chorych dializowanych oraz na stan po przeszczepieniu nerki.</li> </ol> |
|--|---|

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

#### 4. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

##### a. Uwagi do analizy klinicznej

| Numer*<br>(rozdziału,<br>tabeli, wykresu,<br>strony) | Uwagi |
|--|-------|
|  |       |
|  |       |

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

##### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

| Numer*<br>(rozdziału,<br>tabeli, wykresu,<br>strony) | Uwagi |
|--|-------|
|  |       |
|  |       |

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 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**

| <b>Numer*</b><br>(rozdziału,<br>tabeli,<br>wykresu,<br>strony) | <b>Uwagi</b> |
|--|--------------|
|  |              |
|  |              |

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

| <b>Numer*</b><br>(rozdziału,<br>tabeli, wykresu,<br>strony) | <b>Uwagi</b> |
|---|--------------|
|   |              |
|   |              |

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

