

**Formularz zgłaszania uwag do  
raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz Podmiotu Odpowiedzialnego**

<b>Formularz zgłaszania uwag do raportu AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4220.41.2022
<b>Tytuł:</b>	Ocena zasadności wprowadzenia czynnika IX o przedłużonym działaniu w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. "Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023"

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 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>1</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>2</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do raportu

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionego raportu:**

Maciej Trzaska

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

.....

Czego dotyczy DKI<sup>3</sup>:

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

-dotyczącego: .....

Złożenie uwag do upublicznionego raportu Agencji

.....

<sup>1</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>2</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>3</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>4</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561), tj.:

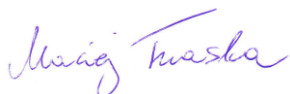
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub 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.*

Posiadam akcje firm Abbvie i Swedish Orphan Biovitrum. Jestem kierownikiem medycznym w firmie Swedish Orphan Biovitrum oddział w Polsce.

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**



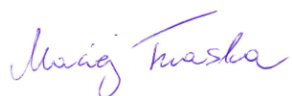
**Dr n. med. Maciej Trzaska**

---

<sup>4</sup> niepotrzebne skreślić

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



Dr n. med. Maciej Trzaska

## 2. Uwagi do raportu AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Cały raport	<p>Istotą przygotowanego przez Agencję raportu była ocena zasadności wprowadzenia nowej technologii medycznej w postaci czynników IX o przedłużonym okresie półtrwania do Narodowego Programu Leczenia Hemofilii i innych skaz krwotocznych. Do tej pory żaden pacjent w Polsce nie otrzymał do leczenia ani jednej jednostki czynnika krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania w leczeniu hemofilii B. Zasadnym w związku z tym byłoby skupienie uwagi na ocenie nowej technologii w porównaniu do aktualnie dostępnej dla pacjentów z hemofilią typu B w Polsce to jest czynników konwencjonalnych (zarówno osoczopochodnych jak i rekombinowanych). Brak takiej dogłębnej analizy i porównania skutkuje niemożliwością wskazania grupy pacjentów dla której czynniki o przedłużonym okresie półtrwania IX mogłyby być terapią z wyboru. Należałoby dokładniej porównać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>jak zmienia się liczba krwawień</b> (np. definiowana jako ABR) pomiędzy czynnikami konwencjonalnymi a czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania IX</li> <li>- <b>jak zmienia się częstość podań dożylnych</b> w ujęciu tygodniowym i rocznym pomiędzy czynnikami konwencjonalnymi a czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania IX</li> <li>- <b>jak zmienia się zużycie (np. definiowana jako zużycie w jednostkach na rok lub na kg m.c. pacjenta)</b> pomiędzy czynnikami konwencjonalnymi a czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania IX</li> </ul> <p>We wszystkich tych porównaniach wymienione w Raporcie czynniki o przedłużonym okresie półtrwania wypadają lepiej niż czynniki konwencjonalne (zarówno osoczowe jak i rekombinowane), co częściowo w kilku miejscach zostało wspomniane (np. mniejsze zużycie czynnika o przedłużonym działaniu):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W większości badań klinicznych czynniki o przedłużonym okresie półtrwania IX zmniejszają liczbę krwawień w leczeniu profilaktycznym hemofilii B w porównaniu do czynników konwencjonalnych</li> <li>2. W badaniach klinicznych czynniki o przedłużonym okresie półtrwania zmniejszają o co najmniej 50% tygodniowo liczbę podań dożylnych czynnika w leczeniu profilaktycznym hemofilii B w porównaniu do czynników konwencjonalnych</li> <li>3. W obserwacjach z ośrodków leczenia hemofilii oraz z badań klinicznych ogólna liczba jednostek czynników o przedłużonym okresie półtrwania zastosowanych w profilaktyce hemofilii B może być nawet do 75% niższa niż liczba jednostek czynników konwencjonalnych zastosowana w identycznym okresie.</li> </ol> <p>Wybrane piśmiennictwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carcao M. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) Administered for at Least 5 Years in Previously Treated Children with Hemophilia B. <i>Thromb Haemost</i> 2020;120:737–746.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Agliaferri A, Molinari AC, Peyvandi F ,etal. IDEAL study: Areal-world assessment of pattern of use and clinical outcomes with recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein(rIX-FP) in patients with haemophilia B in Italy. Haemophilia. 2023;29:135–144. <a href="https://doi.org/10.1111/hae.14689">https://doi.org/10.1111/hae.14689</a></li> <li>3. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. Haemophilia. 2020;00:1–10. <a href="https://doi.org/10.1111/hae.1403">https://doi.org/10.1111/hae.1403</a></li> </ol>
Strona 39	<p>Autorzy Raportu słusznie zauważają niewielką liczbę prac porównujących bezpośrednio czynniki o przedłużonym okresie półtrwania między sobą. Porównania takie są trudne do interpretacji ze względu na rozbieżne schematy dawkowania czynników IX o przedłużonym okresie półtrwania, odmienny sposób modyfikacji cząsteczki (pegylacja, fragment Fc immunoglobuliny, dodanie albuminy) co przekłada się pośrednio na szerokie spektrum dawki. Dodatkowo jak zauważył jeden z ekspertów poproszony o opinię, obecne metody oceny stężenia czynników IX o przedłużonym okresie półtrwania w osoczu nie są adekwatne ze względu na różną dystrybucję w/w czynników. Czynniki osoczopochodne, konwencjonalne rekombinowane oraz Alprolix ulegają pozanaczyniowej dystrybucji wiążąc się czasowo z kolagenem IV. Pozostałe czynniki IX o przedłużonym okresie półtrwania pozostają w osoczu. Dlatego klasyczne porównania czynników IX pomiędzy sobą może nastroić trudności interpretacyjnych.</p> <p>Wybrana literatura:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Powell J. et al. Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia BN Engl J Med 2013;369:2313-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074</li> <li>2. Darrel W. Stafford. Extravascular FIX and coagulation</li> <li>3. Mann DM, Stafford KA, Poon M-C, Matino D, Stafford DW. The Function of extravascular coagulation factor IX in haemostasis. Haemophilia. 2021;00:1–8. <a href="https://doi.org/10.1111/hae.1430">https://doi.org/10.1111/hae.1430</a></li> </ol>
Strony 49-55	<p>Raport nie uwzględnia zmiany cen czynników osoczopochodnych i rekombinowanych o przedłużonym okresie półtrwania jakie dokonały się w ostatnich 2 latach. <b>Ceny czynników konwencjonalnych (zwłaszcza osoczowych) w ostatnich 6 miesiącach (cena za 1 jednostkę) wzrosły 25 - 50% w stosunku do ofert składanych we wcześniejszych postępowaniach.</b> Natomiast ceny czynników o przedłużonym okresie półtrwania utrzymywały się na niezmiennym poziomie lub nawet się obniżały.</p>
Strona 39 i 55	<p>Raport nie proponuje żadnej grupy docelowej pacjentów z hemofilią B, dla których zastosowanie czynników rekombinowanych o przedłużonym okresie półtrwania mogłoby nieść korzyści kliniczne. Raport w niepełny sposób odnosi się do potencjalnego porównania konwencjonalnych czynników (zarówno osoczopochodnych jak i rekombinowanych) do czynników o przedłużonym okresie półtrwania.</p>

	<p>Biorąc pod uwagę aktualną wiedzę medyczną oraz doświadczenia wszystkich krajów UE (z wyjątkiem Polski jako jedyne go kraju bez dostępu do czynników o przedłużonym okresie półtrwania IX), analizowana grupa czynników jest wskazana szczególnie dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wszystkich osób u których aktualne leczenie profilaktyczne hemofilii B nie jest wystarczające i dochodzi do krwawień przebijających</li> <li>- osób (zwłaszcza dzieci), które zgodnie z badaniami farmakokinetycznymi powinny stosować czynniki konwencjonalne w profilaktyce hemofilii B częściej niż 2 razy w tygodniu</li> <li>- osób z trudnym dostępem naczyniowym, dotyczy to zwłaszcza dzieci i osób z chorobami współistniejącymi wymagającymi dożylnego podażu leków</li> <li>- pacjenci uprzednio nieleczeni, u których zastosowanie czynników o przedłużonym okresie półtrwania mogłoby być pomocne w ominięciu zastosowania portów typu A-CAT</li> <li>- pacjentów mieszkających z dala od ośrodków hematologicznych</li> <li>- pacjentów aktywnych fizycznie</li> </ul> <p>Wybrana literatura:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Srivastava A , Santagostino E , Dougall A , et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition . Haemophilia. 2020 : 00 : 1 - 158 . <a href="https://doi.org/10.1111/hae.14046">https://doi.org/10.1111/hae.14046</a></li> <li>2. MASAC Document 267 - MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A and B with and without Inhibitors. <a href="https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors">https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors</a></li> <li>3. Łaguna P. i wsp. Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią a lub b: rekomendacje polskiego towarzystwa onkologii i hematologii dziecięcej. Przegląd Pediatriczny. 2022/Vol. 51/No. 1/41-54</li> </ol>
--	---

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

### 3. Uwagi do analiz Podmiotu Odpowiedzialnego

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

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