

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	DOWM.4131.1.2026
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Ayvakyt (Avapritinibum) w ramach programu lekowego B.115. „Leczenie chorych na mastocytozy układowe (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)” we wskazaniu: leczenie chorych na indolentną mastocytozę układową

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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. 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

MICHAŁ OPUCHLIK

[REDACTED]

.....
.....
.....
.....

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

.....
.....
.....
.....

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

[REDACTED]

.....
.....

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

.....
.....
.....
.....
.....
.....

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

[REDACTED]

.....
.....

.....
.....
B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- ☐ kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- ☐ członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- ☒ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

☐ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;

X zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:

- ☐ 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- X** 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;

- ☐ 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
- ☐ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
- ☐ 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
- ☐ 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1–3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1–3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

.....
.....
.....

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

JESTEM PEŁNOMCNIKIEM WNIOSKODAWCY

JESTEM PEŁNOMOCNIKIEM ZARZĄDU SWIXX BIOPHARMA Sp. z o.o.

.....

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

.....

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

.....

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 11 – Rozdział 2	Uwaga: <i>Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące analizowaną technologię medyczną z komparatorem. AKL opiera na jednym badaniu PIONNER. Ponadto odnaleziono tylko 1 badanie RWE, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.</i> Odpowiedź: Analizę kliniczną oparto na najlepszych dostępnych i możliwych do zidentyfikowania dowodach naukowych na dzień przeprowadzenia przeglądu. Odnalezienie jednego badania bezpośrednio porównującego analizowaną technologię medyczną z komparatorem oraz ograniczonej liczby danych rzeczywistej praktyki klinicznej wynika przede wszystkim ze specyfiki ocenianego wskazania, w tym jego rzadkiego charakteru, co istotnie ogranicza możliwość prowadzenia licznych, dużych badań porównawczych. Badanie PIONNER stanowi kluczowe źródło dowodów bezpośrednich i z tego względu zostało uznane za podstawę wnioskowania klinicznego. Jednocześnie do analizy włączono również zidentyfikowane dane RWE, mimo że były one dostępne wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, ponieważ w warunkach ograniczonej dostępności dowodów każda dodatkowa informacja mogąca uzupełnić obraz skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ma znaczenie poznawcze. Należy jednak podkreślić, że ograniczenia dostępnej bazy dowodowej zostały jasno wskazane w AKL i zostały uwzględnione przy interpretacji wyników oraz formułowaniu wniosków. Tym samym przyjęte podejście jest zgodne z zasadą wykorzystania najlepszych dostępnych dowodów. Ograniczona liczba badań nie wynika z selektywnego doboru publikacji, lecz z rzeczywistego stanu wiedzy klinicznej w analizowanym wskazaniu. Wnioski z analizy przedstawiono z należytą ostrożnością, z uwzględnieniem niepewności wynikającej z ograniczeń dostępnych danych. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 24 – Rozdział 4.1.1.2 Strona 49 – Rozdział 5.3.1	Uwaga: <i>Badanie PIONEER obejmowało krótki okres obserwacji, brak danych o trwałości efektu, ryzyku nawrotów, długoterminowym bezpieczeństwie, ostateczne wyniki z części 3. badania będą opublikowane w styczniu 2027 r.</i> Uwaga: <i>Brak długoterminowych danych oceniających skuteczność terapii, ostateczne wyniki z części 3. Badania będą opublikowane w styczniu 2027 r.</i> Odpowiedź: Wskazane przez analityków Agencji ograniczenia dotyczące długości obserwacji oraz niepełności danych długoterminowych wymagają doprecyzowania w świetle aktualnie dostępnych wyników badania PIONEER. Najdłuższy opublikowany okres obserwacji wynosi 144 tygodnie, czyli niemal 3 lata, natomiast zgodnie z dostępnymi danymi poufnymi analiza obejmuje już [REDAKTOWANE]. Oznacza to, że dostępne dane wykraczają poza horyzont [REDAKTOWANE] co w realiach choroby rzadkiej i ograniczonej liczby badań klinicznych należy uznać za okres istotny klinicznie. Jednocześnie badanie PIONEER nadal trwa, a jego zakończenie planowane jest na styczeń 2027 r. Aktualna baza dowodowa ma więc charakter stopniowo dojrzewający, co oznacza, że obecne wyniki nie są jeszcze ostateczne, ale już teraz umożliwiają ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii w relatywnie długim okresie. Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że rekrutacja do badania prowadzona była od września 2020 r. do stycznia 2022 r. (Gotlib 2023b), zasadna jest ocena, że dostępne dane obejmują już wystarczająco długi horyzont do wstępnej oceny trwałości efektu leczenia. W związku z powyższym bardziej adekwatne jest stwierdzenie nie tyle braku danych długoterminowych, ile ograniczonej kompletności dojrzałych danych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	końcowych. Obecne wyniki pozwalają na wstępną ocenę utrzymywania się efektu terapeutycznego oraz profilu bezpieczeństwa, natomiast pełniejsza charakterystyka długoterminowa będzie możliwa po zakończeniu badania i publikacji wyników końcowych. Po zakończeniu badania należy również oczekiwać dalszego rozszerzania bazy dowodowej o dane z praktyki klinicznej, które będą stanowiły naturalne uzupełnienie aktualnych wyników badań interwencyjnych. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 24 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>Badanie PIONEER sponsorowane przez producenta Blueprint Medicines Corporation</i> Odpowiedź: Fakt, że badanie PIONEER było sponsorowane przez producenta, stanowi standardową informację o źródle finansowania badania klinicznego i sam w sobie nie przesądza o niewiarygodności jego wyników. Sponsorowanie badań przez podmiot odpowiedzialny jest powszechną praktyką w rozwoju technologii lekowych, zwłaszcza w odniesieniu do badań rejestracyjnych i badań prowadzonych w populacjach z chorobami rzadkimi, gdzie liczba dostępnych ośrodków i pacjentów jest ograniczona. Potencjalny wpływ sponsora na wyniki badania został uwzględniony na etapie oceny jakości i ryzyka błędu systematycznego. Wiarygodność wyników badania powinna być oceniana przede wszystkim na podstawie jego metodyki, konstrukcji punktów końcowych, sposobu analizy danych oraz przejrzystości raportowania, a nie wyłącznie na podstawie źródła finansowania. W przypadku badania PIONEER ograniczenie to zostało rozpoznane i uwzględnione w interpretacji wyników. W konsekwencji informacja o sponsorowaniu badania przez producenta powinna być traktowana jako element transparentnej charakterystyki badania, a nie jako samodzielna przesłanka podważająca wartość przedstawionych dowodów klinicznych. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badania w zakresie poziomu stężenia tryptazy w surowicy (Gotlib 2023b).</i> Odpowiedź: Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badania w zakresie stężenia tryptazy w surowicy wymagają interpretacji w odpowiednim kontekście klinicznym. Wartości odnotowane w obu grupach, tj. 57,6 ng/ml w ramieniu AVA+BSC oraz 67,6 ng/ml w ramieniu PLC+BSC, były wyraźnie podwyższone względem przyjmowanego zakresu referencyjnego dla tryptazy podstawowej, który obecnie określa się na 1–15 ng/ml. Jednocześnie stężenie tryptazy >20 ng/ml stanowi jedno z kryteriów diagnostycznych mastocytozy układowej, co potwierdza, że oba ramiona obejmowały populację z porównywalnie nasilonym obciążeniem chorobą w tym zakresie. Należy przy tym podkreślić, że tryptaza jest uznanym markerem obciążenia mastocytarnego i aktywacji komórek tucznych, a jej podwyższone wartości są typowe dla pacjentów z mastocytozą układową. Sama obserwacja liczbowej różnicy pomiędzy grupami na początku badania nie przesądza więc automatycznie o istotnej nierównowadze klinicznej, zwłaszcza jeśli obie wartości pozostają jednoznacznie patologiczne i mieszczą się w obrazie charakterystycznym dla analizowanej populacji. W konsekwencji bardziej zasadne jest uznanie, że odnotowana różnica miała charakter ilościowy, a nie jakościowy. Jeżeli ponadto różnica ta nie była istotna statystycznie, nie ma podstaw, aby traktować ją jako czynnik samodzielnie podważający porównywalność ramion badania lub wiarygodność uzyskanych wyników. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>Kwalifikacja do badania opierała się zgodnie z kwestionariuszem ISM-SAF na wyniku skali TSS ≥ 28 w badaniu przesiewowym. Pacjenci mogli mieć wynik w skali TSS < 28 na początku badania (wyższe wartości oznaczają cięższe objawy) (Gotlib 2023b).</i> Odpowiedź: Nasilenie objawów w ISM ma charakter zmienny, co wynika z naturalnego przebiegu choroby i stanowi jedną z jej podstawowych cech klinicznych. Z tego względu ocena objawów z zastosowaniem kwestionariusza ISM-SAF powinna być prowadzona regularnie, a pojedynczy pomiar nie zawsze odzwierciedla pełne obciążenie chorobą w dłuższym okresie. Kryterium kwalifikacji do badania w postaci wyniku TSS ≥ 28 punktów w badaniu przesiewowym pozwalało na włączenie pacjentów z co najmniej umiarkowanym nasileniem objawów, istotnym klinicznie z punktu widzenia potrzeby terapeutycznej. Fakt, że u części chorych wynik TSS na początku właściwej fazy badania mógł być niższy niż 28 punktów, nie stanowi okoliczności nietypowej ani podważającej zasadności kwalifikacji. Różnica pomiędzy oceną przesiewową a oceną wyjściową może wynikać z naturalnych wahań nasilenia objawów w czasie, a nie ze zmiany charakterystyki populacji badanej. Nie oznacza to zatem, że do badania włączono pacjentów bez istotnych objawów, lecz że oceniana jednostka chorobowa cechuje się zmiennością kliniczną, która została uchwyciona w kolejnych pomiarach. W konsekwencji należy uznać, że zastosowane kryterium włączenia było adekwatne do charakterystyki ISM i pozwalało na identyfikację chorych z istotnym obciążeniem objawowym, nawet jeśli punktowy wynik TSS u części pacjentów ulegał przejściowym zmianom pomiędzy etapem screeningu a rozpoczęciem badania. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>Mała liczebność próby pacjentów włączonych do badania (z czego do grupy AVA $n = 141$ i do grupy placebo $n = 71$), co wynika z niskiej częstości występowania choroby (Gotlib 2023b).</i> Odpowiedź: Niewielka liczebność próby stanowi typowe i dobrze rozpoznane ograniczenie badań klinicznych prowadzonych w chorobach rzadkich. Wynika to z ograniczonej populacji chorych, trudności rekrutacyjnych, późnego rozpoznawania choroby, rozproszenia pacjentów pomiędzy ośrodkami oraz istotnego obciążenia organizacyjnego związanego z udziałem w badaniu. Okoliczność ta nie ma jednak charakteru swoistego dla badania <i>PIONEER</i>, lecz odzwierciedla realne uwarunkowania prowadzenia badań w tej populacji. Jednocześnie liczebność badania <i>PIONEER</i> należy oceniać nie w oderwaniu od kontekstu klinicznego, lecz z uwzględnieniem założeń metodologicznych przyjętych w protokole. W badaniu założono, że osiągnięcie odpowiedniej mocy statystycznej dla wykrycia zakładanej różnicy w zakresie wyniku TSS wymaga randomizacji 201 pacjentów. Ostatecznie do badania włączono 212 chorych, co oznacza, że planowana liczebność próby została osiągnięta, a nawet przekroczona. Tym samym nie ma podstaw, aby samą wielkość próby traktować jako ograniczenie podważające wiarygodność wyników badania. Należy także podkreślić, że jak na badanie prowadzone w rzadkiej jednostce chorobowej, liczebność populacji <i>PIONEER</i> była relatywnie duża. Ocena tej technologii przez inne agencje HTA również opierała się na zasadniczo tym samym zasobie dowodowym. Jak wskazano w AVA, odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne — HAS 2024 oraz G-BA 2024 — potwierdzające, że awapratynib stanowi nową opcję leczenia objawowego dorosłych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Oznacza to, że dostępna baza dowodowa została uznana za wystarczającą do przeprowadzenia oceny również przez inne instytucje oceny technologii medycznych. W konsekwencji bardziej zasadne jest wskazanie, że ograniczona liczebność próby jest cechą charakterystyczną badań w chorobach rzadkich, a nie wadą badania <i>PIONEER</i>. Kluczowe znaczenie ma natomiast to, że badanie osiągnęło

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	założoną liczebność i moc statystyczną, co pozwala uznać uzyskane wyniki za metodycznie wiarygodne w granicach dostępnych dowodów. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>W publikacji Gotlib 2023b nie oceniano dziedzicznej alfa-tryptazemii, która mogłaby przyczyniać się do podwyższonego stężenia tryptazy.</i> Odpowiedź: Brak oceny dziedzicznej alfa-tryptazemii (HaT) w publikacji Gotlib 2023b należy interpretować jako ograniczenie zakresu przeprowadzonej analizy, a nie jako uchybienie metodologiczne badania. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z przyjętym protokołem, który nie przewidywał oceny tego czynnika. Sam brak uwzględnienia HaT w publikacji pierwotnej nie oznacza więc, że uzyskane wyniki tracą wiarygodność, lecz że ich interpretacja mogła zostać w późniejszym etapie uzupełniona o dodatkowy kontekst biologiczny. Takie uzupełnienie zapewnia publikacja <i>Castells 2025</i>, uwzględniona dodatkowo w analizie. W pracy tej retrospektywnie oceniono obecność HaT i wykazano różnice w wyjściowym stężeniu tryptazy pomiędzy analizowanymi grupami. Jednocześnie wyniki dotyczące skuteczności leczenia awapatynibem, w tym zmiany wyniku TSS, stężenia tryptazy w surowicy oraz częstości allelicznej wariantu KIT D816V względem wartości początkowych, były zbliżone u pacjentów niezależnie od obecności HaT. W konsekwencji brak oceny HaT w publikacji <i>Gotlib 2023b</i> nie wydaje się ograniczeniem, które w istotny sposób podważałoby interpretację efektu terapeutycznego. Dostępne dane uzupełniające wskazują bowiem, że obecność HaT mogła wpływać na wartości wyjściowe wybranych parametrów, jednak nie zmieniała zasadniczo obserwowanego kierunku ani skali korzyści klinicznych związanych z leczeniem AVA. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>W publikacji Siebenhaar 2026 autorzy do pomiarów stanu skóry wykorzystali AI.</i> Odpowiedź: W publikacji <i>Siebenhaar 2026</i> zastosowanie algorytmu AI miało charakter pomocniczy i służyło obiektywizacji oceny liczby oraz powierzchni zmian skórnych. Narzędzie to nie stanowiło samodzielnej podstawy oceny klinicznej, lecz element wspierający standaryzację pomiaru zmian skórnych na podstawie dokumentacji obrazowej. Kluczowe znaczenie ma fakt, że wyniki uzyskane przy wsparciu AI zostały następnie poddane centralnej ocenie eksperckiej. Przeglądu obrazów oraz danych dokonał komitet oceny zmian skórnych, złożony z 4 ekspertów w dziedzinie dermatologii, specjalizujących się w mastocytozie, którzy w drodze konsensusu oceniali zmiany w zakresie powierzchni oraz koloru zmian skórnych. Ostateczna interpretacja nie opierała się więc wyłącznie na algorytmie, lecz na eksperckiej walidacji klinicznej. W konsekwencji wykorzystanie AI należy traktować jako narzędzie wspomagające, zwiększające powtarzalność i obiektywność pomiaru, a nie jako ograniczenie samo w sobie. Wręcz przeciwnie, połączenie analizy algorytmicznej z centralną oceną ekspertów wzmacnia wiarygodność przeprowadzonej oceny dermatologicznej. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>Badanie PIONNER zostało przeprowadzone w wielu ośrodkach, co mogło skutkować wystąpieniem różnic w pomiarach ocenianych punktów końcowych.</i> Odpowiedź: Prowadzenie badania <i>PIONEER</i> w wielu ośrodkach nie powinno być traktowane jako ograniczenie samo w sobie, lecz jako standardowe i metodologicznie uzasadnione rozwiązanie organizacyjne, szczególnie w badaniach dotyczących

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	chorób rzadkich. W analizowanym wskazaniu rekrutacja odpowiedniej liczby pacjentów w pojedynczym ośrodku byłaby praktycznie niewykonalna, a ograniczenie badania do niewielkiej liczby ośrodków mogłoby wręcz prowadzić do większych problemów z reprezentatywnością populacji i wiarygodnością wyników. Należy podkreślić, że podstawowe punkty końcowe w badaniu <i>PIONEER</i> opierały się przede wszystkim na ocenie objawów zgłaszanych przez samych chorych. Wszyscy pacjenci, niezależnie od ośrodka, posługiwali się tym samym wystandaryzowanym kwestionariuszem, co ograniczało ryzyko systematycznych różnic wynikających z miejsca prowadzenia badania. Subiektywny charakter tej oceny jest naturalną konsekwencją objawowego charakteru choroby i nie wynika z wieloośrodkowości badania, lecz z samej istoty ocenianych punktów końcowych. Tym samym ewentualna zmienność wyników mogła wynikać przede wszystkim z indywidualnego, subiektywnego zgłaszania objawów przez chorych, a nie z faktu prowadzenia badania w wielu ośrodkach. Wieloośrodkowy charakter badania nie stanowi zatem odrębnego źródła błędu, które w istotny sposób podważałoby interpretację wyników, zwłaszcza przy zastosowaniu jednolitych narzędzi oceny i z góry zdefiniowanego protokołu badania. Co więcej, w warunkach choroby rzadkiej prowadzenie badania o skali porównywalnej do <i>PIONEER</i> w jednym lub kilku ośrodkach byłoby istotnie utrudnione lub niewykonalne. W praktyce oznaczałoby to konieczność oparcia oceny na jeszcze mniejszej populacji chorych, co dopiero zwiększałoby niepewność wyników. Wieloośrodkowość badania należy więc postrzegać raczej jako warunek uzyskania wiarygodnych danych klinicznych niż jako ich ograniczenie. Dodatkowo warto zauważyć, że przedstawione w analizie badanie RWE przeprowadzone w Niemczech objęło jedynie 15 chorych, co dobrze obrazuje skalę trudności rekrutacyjnych w tym wskazaniu. Ograniczona liczebność takich analiz potwierdza, że uzyskanie szerszego materiału klinicznego wymaga zwykle współpracy wielu ośrodków. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane przedstawione w postaci doniesień konferencyjnych oraz w oparciu o materiały poufne dostarczone przez Wnioskodawcę.</i> Odpowiedź: W analizie uwzględniono dane przedstawione w postaci doniesień konferencyjnych oraz materiały poufne dostarczone przez Wnioskodawcę w celu możliwie pełnego i aktualnego przedstawienia dostępnej bazy dowodowej. Takie podejście jest szczególnie uzasadnione w przypadku chorób rzadkich, w których liczba publikacji pełnotekstowych bywa ograniczona, a istotne klinicznie informacje są często dostępne wcześniej w postaci abstraktów konferencyjnych lub danych nieopublikowanych. Uwzględnienie doniesień konferencyjnych wynikało z niskiej częstości występowania analizowanej jednostki chorobowej oraz z ograniczonej dostępności danych z praktyki klinicznej. W warunkach ograniczonej liczby badań pominięcie takich źródeł mogłoby prowadzić do niepełnego przedstawienia aktualnego stanu wiedzy. Jednocześnie informacje pochodzące z abstraktów były interpretowane z należytą ostrożnością, z uwzględnieniem ich niższego stopnia szczegółowości i ograniczeń metodologicznych. Materiały poufne zostały natomiast wykorzystane ze względu na dostępność [REDAKTOWANE] publikacjach jawnych. Ich uwzględnienie pozwoliło na przedstawienie bardziej aktualnych wyników niż te dostępne w literaturze opublikowanej na dzień przygotowania analizy. Nie służyło to zastąpieniu danych opublikowanych, lecz uzupełnieniu bazy dowodowej o najbardziej aktualne informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. W konsekwencji wykorzystanie abstraktów konferencyjnych i danych poufnych należy traktować jako działanie ukierunkowane na zwiększenie kompletności i aktualności analizy, a nie jako jej ograniczenie samo w sobie. Kluczowe jest przy tym, że źródła te zostały jednoznacznie wskazane, a ich charakter i ograniczenia zostały odpowiednio uwzględnione w interpretacji wyników.

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>Nie przeprowadzono porównania pośredniego badań, ponieważ podczas przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące analizowaną technologię medyczną z komparatorem.</i> Odpowiedź: Nie przeprowadzono porównania pośredniego, ponieważ w toku przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie bezpośrednio porównujące analizowaną technologię medyczną z właściwym komparatorem. W takiej sytuacji podstawą wnioskowania powinny być przede wszystkim wyniki porównania bezpośredniego jako źródła dowodów o wyższej wartości metodologicznej niż porównania pośrednie. Takie podejście pozostaje zgodne z praktyką oceny technologii medycznych oraz z wytycznymi Agencji, zgodnie z którymi wykonanie porównań pośrednich nie jest wymagane, jeżeli dostępne są adekwatne dane z badania bezpośredniego. Przeprowadzenie dodatkowego porównania pośredniego w tej sytuacji nie prowadziłoby do zwiększenia wiarygodności wniosków, a mogłoby jedynie wprowadzać dodatkowe założenia i źródła niepewności charakterystyczne dla metod pośrednich. Jednocześnie, zgodnie z treścią AWA, dobór komparatorów został uznany za prawidłowy. Oznacza to, że analiza kliniczna została oparta na właściwie zdefiniowanym porównaniu, a odstępianie od wykonywania porównania pośredniego było metodycznie uzasadnione. W konsekwencji brak porównania pośredniego nie stanowi ograniczenia analizy, lecz wynika z dostępności bardziej adekwatnych danych bezpośrednich oraz zgodności przyjętego podejścia z wytycznymi Agencji. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>AKL opiera na jednym badaniu PIONNER, w którym w analizowanych grupach udział wzięło w części drugiej w ramieniu AVA + BSC N=141 oraz w ramieniu PLC+BSC N=71 (Gotlib 2023b) natomiast w części 3. AVA + BSC N=226 (Sabato 2024). Ponadto odnaleziono tylko 1 badanie RWE, opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego w którym udział wzięło 15 pacjentów.</i> Odpowiedź: Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne obecnie dowody naukowe dotyczące ocenianej technologii. Oparcie AKL przede wszystkim na badaniu <i>PIONEER</i> wynika z faktu, że jest to kluczowe badanie bezpośrednio porównujące awapratynib z placebo, przeprowadzone w populacji odpowiadającej analizowanemu wskazaniu. Uwzględniono również dostępne dane uzupełniające, w tym wyniki części 3 badania <i>PIONEER</i> oraz zidentyfikowane dane RWE, mimo że ich zakres pozostaje ograniczony. Należy podkreślić, że ograniczona liczba badań nie wynika z niekompletności przeglądu systematycznego ani z selektywnego doboru źródeł, lecz z rzeczywistego stanu dostępnej bazy dowodowej w rzadkim wskazaniu, jakim jest ISM. W chorobach rzadkich liczba badań klinicznych, zwłaszcza badań porównawczych, jest z natury niewielka, a dane z praktyki klinicznej często mają charakter wstępny, obserwacyjny lub są publikowane początkowo wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych. Z tego względu sam fakt, że AKL opiera się na jednym badaniu randomizowanym oraz ograniczonych danych RWE, należy uznać za odzwierciedlenie realiów klinicznych i badawczych, a nie za wadę przeprowadzonej analizy. Jednocześnie należy zauważyć, że procesy oceny refundacyjnej prowadzone przez inne agencje HTA również opierały się na analogicznej, a w niektórych przypadkach nawet skromniejszej bazie dowodowej, co wynikało z momentu ich prowadzenia i dostępności publikacji. Zgodnie z treścią AWA odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne — HAS 2024 oraz G-BA 2024 — potwierdzające, że awapratynib stanowi nową opcję leczenia objawowego dla

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	dorostych pacjentów z ISM z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Oznacza to, że dostępny materiał dowodowy został uznany za wystarczający do sformułowania wniosków również przez inne instytucje oceny technologii medycznych. W konsekwencji bardziej adekwatne jest wskazanie, że ograniczenie dotyczy ogólnej dojrzałości i skali dostępnych dowodów w analizowanym wskazaniu, a nie samej poprawności przeprowadzonej analizy. Analiza kliniczna została bowiem oparta na wszystkich kluczowych i dostępnych na moment jej przygotowania źródłach danych, z zachowaniem ostrożności interpretacyjnej adekwatnej do zakresu dostępnych dowodów. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 25 – Rozdział 4.1.1.2	Uwaga: <i>Wnioskodawca przedstawił łączne wyniki dot. części punktów końcowych odnoszących się do skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii obejmujących wszystkich chorych przyjmujących AVA + BSC w ramach części 1., 2., oraz 3. badania PIONEER, gdzie część 1. badania PIONEER obejmowała eskalację dawki AVA</i> Odpowiedź: Przedstawienie łącznych wyników dotyczących wybranych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa dla pacjentów otrzymujących AVA + BSC w częściach 1., 2. i 3. badania PIONEER należy interpretować w kontekście konstrukcji całego programu badawczego oraz dostępności danych w chorobie rzadkiej. Łącznie analizą objęto 226 chorych, przy czym populacja ta była zasadniczo spójna pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia w poszczególnych częściach badania. Istotne jest, że do analiz włączono wyłącznie pacjentów stosujących awapratynib w dawce 25 mg, tj. dawce zgodnej z aktualnymi zapisami ChPL Ayvakyt®. Oznacza to, że mimo uwzględnienia danych pochodzących z różnych części badania, zachowano spójność kliniczną analizowanej ekspozycji terapeutycznej. Tym samym nie analizowano łącznie chorych leczonych dawkami nieodpowiadającymi docelowemu schematowi stosowania produktu. Należy również podkreślić, że udział pacjentów kontynuujących leczenie po części 1., obejmującej eskalację dawki, był bardzo ograniczony. Mniej niż 5% całej analizowanej populacji, tj. 10 z 226 chorych, pochodziło z tej części badania. W związku z tym włączenie tych danych z dużym prawdopodobieństwem nie miało istotnego wpływu na ogólny obraz skuteczności i bezpieczeństwa, zwłaszcza przy analizie zbiorczej obejmującej znacznie większą liczbę pacjentów z kolejnych części badania. W konsekwencji uwzględnienie łącznych wyników z części 1., 2. i 3. badania PIONEER należy traktować jako uzasadnione podejście analityczne, służące maksymalnemu wykorzystaniu dostępnych danych klinicznych. W realiach choroby rzadkiej oraz ograniczonej bazy dowodowej takie postępowanie pozwala pełniej scharakteryzować profil skuteczności i bezpieczeństwa terapii, o ile zachowana jest spójność populacji i dawki, co w tym przypadku miało miejsce. Uwzględniając łącznie dostępne dane opublikowane i poufne oraz niską częstość występowania choroby, należy uznać, że baza dowodowa – mimo naturalnych ograniczeń – pozostaje adekwatna do ocenianego problemu zdrowotnego i pozwala na sformułowanie wniosków klinicznych z zachowaniem właściwej ostrożności interpretacyjnej. Biorąc pod uwagę powyższe, nie stanowi to ograniczenia w analizie klinicznej, dlatego nie ma też przełożenia na ograniczenia analizy ekonomicznej.
Strona 49 – Rozdział 5.3.1	Uwaga: <i>Udziały w rynku technologii wnioskowanej i BSC w poszczególnych scenariuszach analiz, zostały określone na podstawie wyników [redacted]</i> Odpowiedź: [redacted] [redacted]

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Dodatkowo, w analizie wrażliwości przetestowano scenariusze na podstawie założeń. Celem było sprawdzenie wpływu potencjalnej modyfikacji udziałów na wyniki analizy. W rezultacie tychże testów nie zaobserwowano na tyle znaczących zmian w wynikach analizy, które wpływałyby na wnioskowanie.

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

2) Uwagi do analiz wnioskodawcy

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

* 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.

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);

- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
- 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
- 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
- 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
- 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.