

**Formularz zgłaszania uwag do
opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz Podmiotu Odpowiedzialnego¹**

Formularz zgłaszania uwag do opracowania AOTMiT:	
Numer:	OT.4320.17.2020
Tytuł:	Ocena zasadności włączenia koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII - Obizur (susococog alfa) do modułu 4 programu polityki zdrowotnej „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 związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do opracowania

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionego opracowania: Iwona Kuter,

.....
Dotyczy zlecenia będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Ocena zasadności włączenia koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII - Obizur (susococog alfa) do modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”

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. z 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionego opracowania:
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

.....Pracownik firmy Shire Polska Sp. z o.o.(część grupy Takeda)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

.....
.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

...08.10.2020r., Iwona Kuter.....

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

.....08.10.2020r., Iwona Kuter.....

2. Uwagi do opracowania AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 5.1.1, technika analityczna; Tabela 36 technika analityczna, rozdz. 5.3.1	<p>Uwaga: <i>Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Należy zauważyć, że brak jest dowodów na tożsamą efektywność porównywanych interwencji – w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio oraz umożliwiających porównanie pośrednie uwzględnionych interwencji.</i></p> <p>Odpowiedź: W ramach analizy klinicznej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników zdrowotnych dotyczących zastosowania ocenianych interwencji u pacjentów w populacji docelowej. Takie podejście uwarunkowane było jakością odnalezionych dowodów naukowych. Należy pamiętać, że w przedmiotowym wskazaniu dostępne jest tylko pojedyncze badanie eksperymentalne i pozwala ono wyłącznie na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Obizur. W przypadku komparatorów doniesienia naukowe mają zaś głównie charakter retrospektywny i raportowane są najczęściej jako serie przypadków. W związku z powyższym niemożliwe było przeprowadzenie analizy klinicznej w innej formie. Na podstawie zestawienia – będącego również formą porównania (porównanie naiwne) – w analizie klinicznej zawnioskowano o zbliżonej skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych interwencji, co poskutkowało przeprowadzeniem analizy ekonomicznej w formie minimalizacji kosztów. Podejście to można uznać za zasadne również w kontekście zapisów wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w hemofilii nabytej A (AHA). Wytyczne nie pozycjonują bowiem preparatów oraz nie różnicują ich efektywności klinicznej względem siebie. Wyniki uzyskiwane u pacjentów z AHA są zindywidualizowane, zaś wszystkie preparaty uwzględnione w analizie są uznawane za skuteczne i bezpieczne.</p> <p>Jedyną alternatywną możliwością przeprowadzenia analizy ekonomicznej byłoby przedstawienie analizy kosztów, która co do wyników i wniosków nie różniłaby się od przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów.</p>
Rozdz. 5.3, tabela 36	<p>Uwaga: <i>Skuteczność technologii wnioskowanej nie została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny. Wykonano przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących OBI z przyjętymi komparatorami. Nie odnaleziono także badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Wykonano proste zestawienie badań bez dostosowania, na podstawie którego wysunięto wniosek o zbliżonej efektywności OBI w porównaniu z rFVIIa i aPCC.</i></p> <p>Odpowiedź: Badania uwzględnione w ocenie efektywności analizowanej interwencji odnalezione zostały w drodze przeglądu systematycznego. W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego. Nie oznacza to jednak braku możliwości wnioskowania o skuteczności porównywanych interwencji na podstawie dowodów naukowych zidentyfikowanych w trakcie wyszukiwania i włączonych do przeglądu systematycznego.</p>
Rozdz. 5.3.1	<p>Uwaga: <i>Dodatkowo autorzy analiz podkreślają, iż „Wartym odnotowania jest fakt że, wyłącznie w przypadku zastosowania OBI istnieje możliwość monitorowania faktycznej aktywności czynnika VIII, co zapobiega nadmiernemu zużyciu leku oraz minimalizuje ryzyko rozwoju zdarzeń o charakterze zakrzepowo-zatorowym, co z kolei może przełożyć się na ograniczenie kosztów związanych z terapią.” Należy wskazać, iż brak jest dowodów wysokiej jakości potwierdzających korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wynikających z możliwości monitorowania aktywności czynnika VIII, w przypadku stosowania OBI, w porównaniu do przyjętych komparatorów. Przyjęta przez autorów technika analityczna (CMA) zakłada brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych interwencji.</i></p>

	<p>Odpowiedź: Brak uwzględnienia wyższości preparatu Obizur nad komparatorami w aspekcie zmniejszenia ryzyka rozwoju zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest założeniem konserwatywnym.</p>
<p>Rozdz. 5.3.1, str. 47, przeciwiata przeciwko rpFVIII; rozdz. 5.3.4</p>	<p>Uwaga: <i>W analizie ekonomicznej nie rozważano kwestii obecności przeciwciał przeciwko rpFVIII u pacjentów z nabytą hemofilią A. W pracy Kruse-Jarres 2015 wskazano, iż u 10 (35,7%) pacjentów wykryto obecność przeciwciał anty-rpFVIII przed rozpoczęciem terapii (mediana = 4 BU). W badaniu raportowano również, iż u pięciu pacjentów w ciągu od 8 do 85 dni od pierwszego podania OBI zaobserwowano powstawanie de novo przeciwciał anty-rpFVIII. Badacze wskazują, że poziom przeciwciał anty-rpFVIII > 5 BU miał wpływ na wzrost poziomu czynnika FVIII po podaniu pierwszej dawki. (...)W rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji” przedstawiono poglądowo koszty stosowania OBI w przeciągu pierwszych 24 godzin leczenia OBI w zależności od wyjściowego poziomu przeciwciał anty-rpFVIII na podstawie tabeli nr 3 danych uzupełniających do pracy Kruse-Jarres 2015.</i></p> <p>Odpowiedź: Do określenia dawkowania preparatu Obizur wykorzystano wszystkie odnalezione dane (z wyj. badania rejestracyjnego, opisane w uwadze poniżej). Nie wykluczano danych dotyczących pacjentów z podwyższonym/wysokim mianem przeciwciał przeciwko rpFVIII – włączono zarówno badania z brakiem informacji o poziomie przeciwciał, jak i z wyraźnie wskazaną informacją nt. liczby takich pacjentów w badaniu. W konsekwencji uwzględniona w analizach dawka średnia zawiera również informacje odnośnie zwiększonego dawkowania w tej subpopulacji pacjentów.</p> <p>Należy również pamiętać, że zgodnie z zapisami ChPL, „zaleca się, aby leczenie opierało się na osądzie klinicznym, a nie na detekcji przeciwciał hamujących za pomocą testu Bethesda”. Jednocześnie już po podaniu pierwszej dawki można stwierdzić, czy leczenie jest dla pacjenta efektywne, co pozwala na szybkie przerwanie terapii w sytuacji, gdyby ta nie była dla pacjenta odpowiednia.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2, skuteczność kliniczna- dawkowanie</p>	<p>Uwaga: <i>Analizę przeprowadzono uwzględniając w modelu dawkowanie OBI na podstawie średniej z raportowanych wartości przedstawionych w danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej. (...)Wykluczono dane z badania rejestracyjnego (Kruse-Jarres 2015), ponieważ zgodnie z rzeczywistymi danymi z badań RWD stosowane są niższe dawki OBI. (...). Do badania rejestracyjnego włączano tylko pacjentów, u których występowały poważne krwawienia, natomiast badania RWD dotyczyły pacjentów o różnym stopniu nasilenia krwawienia. Tym samym istnieje niepewność w stosunku uzyskiwanych efektów zdrowotnych u pacjentów z poważnymi krwawieniami, u których zastosowana byłaby niższa dawka leku, niezgodna z ChPL Obizur. Należy dodać, iż autorzy badania Kruse-Jarres 2015 wskazują, iż przy zastosowaniu dawkowania początkowego OBI na poziomie 200 IU/kg m.c. (zgodne z ChPL Obizur) osiągnięto nadfizjologiczne („supra-physiologic”) poziomy aktywności czynnika FVIII.</i></p> <p>Odpowiedź: W analizie uwzględniono dane ze wszystkich badań niezależnie od stopnia nasilenia krwawienia, również tych w których analizowano populację z poważnymi krwawieniami. Brak uwzględnienia wyników badania Kruse-Jarres 2015 w zakresie dawkowania wynika z jednej strony ze zbyt wysokiej dawki początkowej preparatu (na co wskazują wyniki pomiaru aktywności czynnika VIII po podaniu leku i doświadczenia opisywane w badaniach dotyczących realnej praktyki klinicznej), jak również z wymuszenia wielkości tej dawki protokołem badania. W rzeczywistej praktyce klinicznej wielkość dawki początkowej zależy od indywidualnych cech pacjenta, osądu lekarza i, jak wskazują wytyczne, nie jest ona zdefiniowana w sposób obligatoryjny, kolejne podania natomiast uwarunkowane są już tylko aktywnością czynnika VIII.</p>

<p>Rozdz. 5.3.2, skuteczność kliniczna- dawkowanie</p>	<p>Uwaga: <i>W analizie podstawowej dawkowanie komparatorów wyznaczono w oparciu o dane NCK z rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. W związku z powyższym źródło dawkowania preparatów uwzględnionych w analizie jest niespójne.</i></p> <p>Odpowiedź: Dawkowanie komparatorów określono w oparciu o najlepsze dostępne dane z polskiej praktyki klinicznej (obejmujące wszystkich leczonych pacjentów z Polski odnotowanych w narodowym rejestrze danych NCK). Ze względu na brak stosowania preparatu Obizur w Polsce, do oceny jego dawkowania zastosowano wszystkie odnalezione dane zagraniczne raportujące dawkowanie (za wyjątkiem badania rejestracyjnego, w którym dawkowanie odbiegało od cytowanego w innych źródłach danych). W związku z tym w obu przypadkach zastosowano najlepsze dostępne dowody naukowe z poziomu rzeczywistej praktyki klinicznej.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1, dane NCK</p>	<p>Uwaga: <i>Na podstawie danych NCK można wskazać, iż średnia liczba dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią A na rok to 31 pacjentów. (...) Wyznaczone wartości [wydatki w populacji pacjentów z AHA] są wyższe o ok. 16-20% w stosunku do oszacowań autorów BIA dla scenariusza istniejącego.</i></p> <p>Odpowiedź: W przeprowadzonej analizie BIA wskazano na nieznacznie niższą liczbę pacjentów z AHA w Polsce. Różnica w liczbie pacjentów wynika najprawdopodobniej z faktu wykluczenia w analizie wpływu na budżet pacjentów, u których wskazanie kliniczne w pojedynczym rekordzie sklasyfikowane zostało jako AHA przy wielokrotnych rekordach wskazujących na inne rozpoznanie. Dodatkowo w analizie BIA korzystano z wartości średnich wyznaczonych na podstawie danych za lata 2013-2017 (podczas przeprowadzania obliczeń baza obejmowała dane do połowy 2018 roku), zaś dane przedstawione w analizie AOTMiT obejmują okres 2015-2019. Ewentualne różnice w oszacowaniu liczby pacjentów oraz wydatków w scenariuszu aktualnym nie mają wpływu na wnioski płynące z analizy.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1, Inne</p>	<p>Uwaga: <i>W analizie wpływu na budżet założono, że wprowadzenie finansowania nowej substancji czynnej nie będzie wpływało na ogólną liczbę rzutów leczenia. Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig wskazuje, iż subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania OBI, to pacjenci, którzy reagują słabo lub nie reagują na leczenie rVII/APCC. Tym samym można wnioskować, że w tej grupie pacjentów OBI byłoby stosowane jako kolejna dodatkowa linia leczenia. Brak uwzględnienia zwiększenia liczby rzutów leczenia krwawień w populacji docelowej po wprowadzeniu dodatkowej opcji terapeutycznej może powodować, iż wyniki analizy są niedoszacowane.</i></p> <p>Odpowiedź: Wytyczne praktyki klinicznej nie pozycjonują interwencji uwzględnionych w analizie względem linii leczenia. Aktualnie w sytuacji, gdy pacjenci nie odpowiadają na leczenie czynnikami omijającymi, jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest kontynuacja terapii tymi czynnikami do wyleczenia lub do zgonu pacjenta. Po wprowadzeniu możliwości terapii preparatem Obizur u części pacjentów, którzy nie odpowiadają na dotychczasowe leczenie, będzie można podjąć decyzję o zaniechaniu nieskutecznej terapii i podaniu preparatu Obizur. Nie zmienia to faktu, że takie postępowanie najprawdopodobniej będzie stosowane na tyle wcześniej, że ewentualne dodatkowe koszty związane z podaniem przedmiotowej interwencji będą niwelowane przez oszczędności wynikające z niezastosowania w takim przypadku nieskutecznej terapii czynnikami omijającymi. Co należy podkreślić, preparat Obizur może być stosowany u pacjentów również w pierwszej linii leczenia. Zastosowanie przedmiotowej interwencji jako terapii pierwszego rzutu, w przypadku osiągnięcia sukcesu terapeutycznego, spowoduje brak konieczności prowadzenia kolejnych linii leczenia. Konsekwencją opisanych efektów jest utrzymanie liczby rzutów leczenia epizodów krwawień na względnie stałym poziomie pomimo wprowadzenia do refundacji kolejnego preparatu. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność stosowanych terapii i mocno zindywidualizowaną odpowiedź na leczenie w zależności od pacjenta, jak również charakter analizowanej terapii (leczenie substytucyjne), założenia przeprowadzonej analizy wpływu na budżet należy uznać za zasadne.</p>

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

3. Uwagi do analiz Podmiotu Odpowiedzialnego⁶

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.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

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