

**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.4232.1.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon alfa-2b) stosowanego w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii u pacjentów dorosłych w postaci monoterapii

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

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:**

JACEK KALINOWSKI

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

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

<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 2021 r., poz. 523)

<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 2020 r., poz. 1398)

<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 2020 r., poz. 1398)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym 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 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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**

29.07.2021 roku

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**

29.07.2021 roku

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.1.2.3., str. 13; Rozdział 6.3.1., str. 68</p>	<p>„Wątpliwości analityków wzbudza kwalifikacja do nowej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto zgodnie z ust. 2 do [wspólnej] grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający (...) podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. Według aktualnych ChPL dla peginterferonu i ropeginterferonu uznano, że produkty nie różnią się drogą podania (do podawania podskórnego), postacią farmaceutyczną (roztwór do wstrzykiwań), główną grupą farmakoterapeutyczną (leki immunostymulujące, interferony). Mechanizm działania w obydwu przypadkach odniesiono do mechanizmu działania klasy interferonów. Mając na uwadze powyższe zapisy oraz argumentację wnioskodawcy przedstawioną w rozdziale 8.1 AWB, mechanizmy działania ropeginterferonu alfa-2b oraz peginterferonu alfa-2a są do siebie zbliżone, jednak ze względu na odmienną budowę obu cząsteczek występują pewne różnice farmakokinetyczne (różny profil wchłaniania i wydalania leku – czas osiągnięcia maksymalnego czasu stężenia leku we krwi, okres półtrwania itd.), które mają wpływ na różnice w częstotliwości podawania obu leków. (...) Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RoPeg nad Peg-IFN alfa-2a, jednak leczenie produktem leczniczym Besremi w opinii wnioskodawcy może mieć potencjalny wpływ na poprawę jakości życia, (...) w opinii analityków Agencji nie przedstawiono dowodów pozwalających na wyodrębnienie nowej grupy limitowej.”</p> <p>„wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji ropegIFN do nowej grupy limitowej, szczegóły zostały omówione w rozdziale 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji dotyczącym wnioskowanych warunków objęcia refundacją.”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> PegIFN jest wskazany do stosowania w leczeniu czerwienicy prawdziwej w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane,</li> <li>• młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego,</li> <li>• kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego.</li> </ul> <p>Wniosek dla ropegIFN dotyczy pełnego zakresu zarejestrowanego wskazania dla leku Besremi, a więc w leczeniu dorosłych chorych na czerwienicę prawdziwą bez objawów splenomegalii. Wnioskowany lek zatem nie kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej z uwagi na odmienny zakres wskazań i przeznaczeń, w których lek miałby być refundowany, w stosunku do refundowanego PegIFN.</p>
<p>Rozdział 3.6., str. 29</p> <p>Rozdział 6.3., str. 66, Tabela 36</p>	<p>„Wątpliwość analityków wzbudza fakt propozycji najlepszej terapii wspomagającej jako komparatora w analizach, wnioskodawca nie sprecyzował w ramach APD jakie jest rozpowszechnienie stosowania BSC u chorych z czerwienicą, jaka jest właściwa definicja, czyli wykorzystanie technologii zarówno lekowych jak i nielekowych w ramach tej praktyki. W analizie klinicznej przyjęto BSC definiowane jako leczenie suboptymalne lub brak leczenia (naturalny przebieg choroby), co z punktu</p>

<p>Rozdział 6.3.1., str. 68</p>	<p><i>analitycznego nie jest właściwym wyborem komparatora – ustawowo rozumianego jako refundowane opcje terapeutyczne.”</i></p> <p><i>„komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy są HU oraz pegIFN, w ramach APD wnioskodawca wskazuje na dodatkowy komparator jakim jest BSC, które nie znajduje uzasadnienia w dalszych analizach”</i></p> <p><i>„założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków są niespójne w zakresie wskazania komparatorów w AKL oraz AE wnioskodawcy wskazano HU oraz pegIFN, w ramach APD wnioskodawca wskazuje na dodatkowy komparator jakim jest BSC, które nie znajduje uzasadnienia w dalszych analizach, w ramach AWB nie odniesiono się do BSC...”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Analitycy wyrazili wątpliwość w zakresie wyboru BSC/BAT jako komparatora dla części populacji uwzględnionej w analizie. W opinii Wnioskodawcy wybór taki był uzasadniony ponieważ podyktowane jest to niewielkim zakresem możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. Jak wskazano w APD pomimo niesatysfakcjonującej odpowiedzi na zastosowane dotychczas leczenie chory może nadal je otrzymywać, ponieważ inne opcje terapeutyczne są nieosiągalne. Prowadzi to do suboptymalnej terapii chorych na PV, a w związku z tym nieosiągania celów terapeutycznych. Tym samym należy uznać, że w dużej mierze chorzy kontynuują terapię lekami, których efekt terapeutyczny nie odpowiada potrzebom klinicznym chorego. Potwierdzają to również dane przedstawione przez analityków Agencji i odnoszące się do rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie można bowiem uznać, iż obecna praktyka leczenia PV w Polsce, polegająca w ok. 99% przypadków na przewlekłym podawaniu tylko HU, spełnia oczekiwania i potrzeby kliniczne chorych. Przeciwnie, takie postępowanie wskazuje na systemowy brak dostępności do innych opcji leczenia, zarówno w I linii jak i po niepowodzeniu HU, a także suboptymalnego sposobu leczenia z wykorzystaniem HU.</p>
<p>Rozdział 4.1.4, str. 39</p>	<p><i>„w badaniu CONTINUATION-PV wytyczne dotyczące prowadzenia terapii różnią się między ramieniem interwencyjnym a ramieniem porównawczym, w grupie porównawczej (hydroksymocznik/terapia zgodnie z zaleceniami lekarza) nie ma informacji o tym, jak w razie potrzeby należy dostosować dawki, co może skłaniać do faworyzowania pacjentów z ramienia ropegIFN, otrzymujących spersonalizowane leczenie.”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Wśród dodatkowych ograniczeń analizy zidentyfikowanych przez analityków AOTMiT wskazano, że „w badaniu CONTINUATION-PV wytyczne dotyczące prowadzenia terapii różnią się między ramieniem interwencyjnym a ramieniem porównawczym, w grupie porównawczej (hydroksymocznik/terapia zgodnie z zaleceniami lekarza) nie ma informacji o tym, jak w razie potrzeby należy dostosować dawki, co może skłaniać do faworyzowania pacjentów z ramienia ropegIFN, otrzymujących spersonalizowane leczenie”. Przyjęcie takie założenia nie wydaje się być właściwe mając na uwadze fakt, że hydroksymocznik jest terapią stosowaną w praktyce klinicznej od wielu lat i klinicyści bazując na swoim doświadczeniu i Charakterystyce Produktu Leczniczego potrafią precyzyjnie dopasowywać terapię do chorego.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1, str.39</p>	<p><i>„Należy zauważyć, że autorzy przeglądu Bewersdorf 2020 uwzględnili wszystkie publikacje dotyczące pegIFN, opisane przez wnioskodawcę w ramach AKL. Ze względu na datę przeglądu, nie uwzględniono danych z dłuższego okresu obserwacji dla badania CONTI-PV dotyczącego ropegIFN oraz wyników badania MPD-RC 111 dotyczącego pegIFN u pacjentów z nietolerancją lub opornością na stosowany hydroksymocznik.”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p>

	<p>W ramach AWA jako główne źródło danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa interferonów przyjęto wynik przeglądu systematycznego Bewersdorf 2020. Należy jednak podkreślić, że uwzględnione w nim populacje cechowały się wysoką heterogenicznością, wynikającą zarówno z ich metodyki jak również populacji w nich uczestniczącej.</p> <p>W ramach analizy Wnioskodawcy dla komparatora uwzględniono również badanie odpowiadające w jak największym stopniu wnioskowanej populacji tj. warunkom drugiej linii leczenia dla porównania z pegIFN.</p> <p>Jak wskazali Analitycy Agencji jedynym wynikiem dla ropegIFN uwzględnionym w tym przeglądzie w ramach metaanalizy były dane dla rocznego okresu obserwacji i dla takiego okresu została odniesiona jego skuteczność względem innych interferonów. Istotnym jest jednak, że w długim okresie obserwacji wyniki dla chorych leczonych ropegIFN jeszcze się polepszały dlatego wyniki po 12 miesiącach nie stanowią ostatecznego wyznacznika wartości klinicznej tego leku.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1, strona 51</p>	<p><i>„Celem podsumowania skuteczności terapeutycznej ropeginterferonu w porównaniu do interferonów pegylowanych oraz hydroksymocznika – właściwych komparatorów dla analiz farmakoekonomicznych w postępowaniu refundacyjnym dla produktu leczniczego Besremi przedstawiono zestawienie wyniku dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Wynik dla ropegIFN pochodzi z 5-letniego okresu obserwacji badania CONTI-PV, wynik dla pegIFN pochodzi z obliczeń własnych Agencji, w których zawarto dane z metaanalizy przedstawionej w publikacji Bewersdorf 2020, z których uwzględniono dane dla pegIFN bez wyniku badania PROUD-PV (Gisslinger 2015), ze względu na projekt badawczy nie włączano w zestawienie wyników uzyskanych w badaniu MPD-RC 111, wynik dla HU pochodzi z 5-letniego okresu obserwacji badania CONTI-PV.”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Uwzględniając szeroki zakres dostępnych danych takie podejście zawężające analizę do jednego efektu zdrowotnego w ramach analizy porównawczej nie wydaje się być odpowiednie z kilku powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• heterogeniczności badań dla interferonów pegylowanych pod względem populacji</li> <li>• heterogeniczność definicji CHR w badaniach – pomimo, iż autorzy wskazują na ograniczoną możliwość systematycznego wpływu sposobu definiowania CHR na wyniki należy zauważyć, że zarówno w analizie podstawowej jak ich w analizie wrażliwości uwzględniającej bardziej spójne definicje wartość parametru I2 wynosiła ponad 70%.</li> </ul> <p>Skutkowało to uzyskiwaniem całkowicie rozbieżnych wyników w zakresie CHR.</p>
<p>Rozdział 5.2.1., str. 58</p>	<p><i>„Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości ropegIFN nad HU, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wskazuje, że wyższość ropegIFN nad HU wykazano w badaniu CONTI-PV (faza przedłużona badania RCT PROUD-PV). Do badania CONTI-PV kwalifikowano jednak wyłącznie pacjentów, którzy odnieśli korzyść ze stosowania ropegIFN, zatem nie zachowano początkowej randomizacji.”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko wyrażone w odpowiedzi na pismo w sprawie minimalnych wymagań, że okoliczności art. 13 ustawy o refundacji ze względu na konstrukcję badania dla ocenianej interwencji nie zachodzą.</p>
<p>Rozdział 5.3.3., str. 60</p>	<p><i>„Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznych AOTMiT walidacja zewnętrzna modelu „odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Model powinien być weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów</i></p>

	<p><i>medycznych, rejestrów kosztowych itp)”. Informacji przedstawionej przez wnioskodawcę nie można uznać za walidację zewnętrzną.”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> W ramach walidacji zewnętrznej dokonano porównania długoterminowego przeżycia chorych z PV leczonych ropegIFN na podstawie modelowania (dane wyjściowe modelu) z przeżyciem chorych określonym na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej<sup>6</sup>. Porównanie wskazuje na pozytywny wpływ wnioskowanej terapii na przeżycie chorych z PV. W opinii Wnioskodawcy zestawienie przytoczonych parametrów stanowi walidację zewnętrzną.</p>
<p>Rozdział 6.1.2., str. 62</p>	<p><i>„Przeprowadzona analiza rzeczywistej praktyki klinicznej przez analityków Agencji wykazała, że pacjenci przechodzący na II linię leczenia po niepowodzeniu terapii hydroksymocznikiem stanowią mniej niż 1% populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, ponadto rozpowszechnienie dostępnego od dwóch lat pegylowanego interferonu obejmujące łącznie około setki pacjentów rocznie, a u 30 pacjentów stosowano pegIFN w pierwszej linii leczenia podważa wiarygodność ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym wnioskodawcy. Przyjęte oszacowania wydają się być niemożliwe do wystąpienia w praktyce klinicznej w dwuletnim horyzoncie czasowym, w realiach której prawie wszyscy pacjenci są przewlekle leczeni hydroksymocznikiem.”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Analitycy Agencji nie wskazują, które oszacowania wydają się być niemożliwe do wystąpienia w praktyce klinicznej, należy domniemać, iż analitycy zauważają rozdzwięk między odsetkiem 28% chorych doświadczających nieskuteczności bądź nietolerancji terapii HU uzyskany na podstawie badania ankietowego, a bardzo niskim, ok. 1%, udziałem chorych przechodzących na II linię leczenia na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy podkreślić, iż opinia ekspertów klinicznych została oparta o dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej na temat skuteczności HU w leczeniu czerwienicy prawdziwej. Należy poddać w wątpliwość czy obecna praktyka leczenia PV w Polsce, polegająca w ok. 99% przypadków na przewlekłym podawaniu tylko HU, odzwierciedla te dowody. Trudno zatem przypuszczać, iż taki sposób postępowania u chorych z PV w Polsce miał związek z bardzo wysoką skutecznością HU. Przeczą temu dane zebrane przez analityków Agencji dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej, na podstawie których określono, iż rokrocznie włączanych do leczenia jest średnio 1206,75 chorych, a łączna populacja chorych rok do roku wzrasta zaledwie o śr. 155 chorych. Wskazuje to na wysoką stopę umieralności chorych stosujących terapię HU. Dane na temat rzeczywistej praktyki klinicznej przytoczone przez analityków Agencji nie dowodzą, iż bardzo niski odsetek chorych przechodzących na II linię leczenia wynika z wysokiej skuteczności terapii HU, przeciwnie, tak duże rozbieżności pomiędzy rzeczywistą praktyką a dowodami klinicznymi wskazują na systemowy brak dostępności do leczenia po niepowodzeniu HU i suboptymalnego sposobu leczenia z wykorzystaniem HU. Należy wyraźnie podkreślić, iż zaczerpnięty na podstawie badania ankietowego odsetek 28% chorych, którzy mogą doświadczyć nieskuteczności lub nietolerancji terapii HU został w analizie BIA wykorzystany jedynie do określania populacji chorych nowo diagnozowanych kontynuujących leczenie HU w I linii w 2. roku refundacji, nie zaś do określenia wielkości populacji chorych stosujących leczenie w II linii. Z uwagi na fakt, iż parametr ten wpływa jedynie na liczebność chorych stosujących terapię HU oraz nie ma wpływu na udziały technologii wnioskowanej w I i w II linii leczenia, w związku z tym zmiana tego parametru nie wpływa na wydatki inkrementalne płatnika publicznego. Wątpliwości związane z uwzględnieniem odsetka 28% na podstawie opinii ekspertów z badania ankietowego nie mogą zatem mieć wpływu na wiarygodność oszacowanych wyników analizy.</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 66, Tabela</p>	<p><i>„opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów nowodiagnozowanych, pacjentów rozpoczynających leczenie, pacjentów zdiagnozowanych w przeszłości,</i></p>

<sup>6</sup> Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013 Sep;27(9):1874-18

36	<p><i>którzy kontynuują leczenie oraz udział linii leczenia w populacji pacjentów jest niewystarczający, szczególnie ze względu na niedostarczenie ankiet użytych w badaniu ankietowym wnioskodawcy oraz danych ekspertów biorących w nim udział, co ogranicza możliwość weryfikacji”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Liczba pacjentów nowo diagnozowanych zostało oszacowana w oparciu o dane epidemiologiczne na temat zapadalności na czerwienicę prawdziwą. Jednym ze źródeł wykorzystanych do oszacowania średniej liczby chorych diagnozowanych rocznie na PV była opinia eksperta klinicznego, wskazująca iż zapadalność wynosi 2-2,5/100000 osób. Wartość ta nie odbiegała od innych wykorzystanych źródeł literaturowych, które zostały opisane w sposób jasny i czytelny, z dopełnieniem należytej staranności w ich identyfikacji i prezentacji. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie jest tożsama z liczbą pacjentów nowo diagnozowanych. Liczba pacjentów zdiagnozowanych w przeszłości, którzy kontynuują leczenie została oszacowana na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości PV oraz na podstawie danych literaturowych na temat skali progresji PV do mielofibrozy i liczebności populacji stosującej lek Jakavi w programie lekowym leczenia mielofibrozy wtórnej w przebiegu PV. Udział linii leczenia ostatecznie został określony na podstawie danych refundacyjnych oraz danych od Wnioskodawcy, gdyż zauważono dużą rozbieżność w szacowaniu liczby pacjentów przechodzących na II linię leczenia na podstawie estymacji uwzględniających odsetek określający nieskuteczność lub nietolerancję terapii HU z badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych, tj. oszacowaniem ok. 28% z 4 - 6 tys. wszystkich chorych z PV, a faktyczną liczbą chorych stosujących pegylowany interferon w II linii leczenia na podstawie (169 chorych w roku 2020). Udział leku Besremi w II linii leczenia został określony na podstawie danych Wnioskodawcy. Opis szacowania wszystkich wskazanych parametrów został szczegółowo przedstawiony w Analizie wpływu na budżet. Trudno zatem zrozumieć czemu opis ten został uznany za niewystarczający, a tym bardziej czemu jako główny tego powód wskazano niedostarczenie ankiet użytych w badaniu ankietowym skoro nie zostały one wykorzystane do szacowania przytoczonych parametrów (z wyjątkiem liczby pacjentów nowo diagnozowanych, niemniej wykazano zgodność odpowiedzi ekspertów z licznymi innymi wykorzystanymi źródłami).</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 66, Tabela 36</p> <p>Rozdział 6.3., str. 66, Tabela 36</p> <p>Rozdział 6.3.1., str. 68</p>	<p><i>„nie przedstawiono kosztów ponoszonych przez płatnika dla pacjentów z PV leczonych melfalanem i etopozydem – opcjami refundowanymi i stosowanymi przez nielicznych pacjentów w populacji docelowej”</i></p> <p><i>„wnioskodawca nie uwzględnił dodatkowych opcji terapeutycznych stosowanych w warunkach polskiej praktyki klinicznej – melfalan, etopozyd”</i></p> <p><i>„Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że nieliczni pacjenci korzystają ze schematów terapeutycznych z zastosowaniem melfalanu i etopozydu. W ramach AWB nie przedstawiono próby oszacowania wielkości takiej populacji oraz kosztów ponoszonych przez płatnika dla pacjentów z PV leczonych melfalanem i etopozydem”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Zgodnie z badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej przytoczonym przez analityków Agencji w 2020 roku w Polsce z powodu czerwienicy prawdziwej u dwóch chorych zastosowano melfalan (co stanowiło 0,03% łącznej populacji z PV). Nie odnotowano chorych stosujących etopozyd. W związku z tym uwzględnienie tych terapii nie miałoby zauważalnego wpływu na wyniki analizy.</p>



<p>Rozdział 6.3., str. 66, Tabela 36</p>	<p><i>„założenia zostały przyjęte przez wnioskodawcę na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego, wyniki przeprowadzonego przez Agencję badania rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że założenia mogą być nieprawidłowe”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> W zakresie założeń dotyczących zmian w analizowanym rynku leków wyniki badania ankietowego zostały wykorzystane jedynie do określania populacji chorych kontynuujących leczenie HU w I linii w 2. roku refundacji, nie zaś do określenia wielkości populacji chorych stosujących leczenie w II linii. Z uwagi na fakt, iż odsetek 28% chorych (drugi poza wielkością udziałów technologii wnioskowanej dla I linii leczenia parametr zaczerpnięty z badania ankietowego) wpływa jedynie na liczebność chorych stosujących terapię HU oraz nie ma wpływu na udziały technologii wnioskowanej w I oraz w II linii leczenia, w związku z tym zmiana tego parametru nie wpływa na wydatki inkrementalne płatnika publicznego. Wątpliwości na temat wysokiego odsetka chorych przechodzących na II linię (28% zgodnie z oszacowaniami ekspertów) nie mogą zatem mieć wpływu na wiarygodność i prawidłowość przyjętych założeń.</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 66, Tabela 36</p>	<p><i>„przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyników”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Analitycy Agencji nie wskazali, które parametry i w jakich zakresach zmienności nie zostały przetestowane, a które to powinny zostać uwzględnione w analizie wrażliwości. Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Analiza wrażliwości wskazuje na wysoką stabilność uzyskanych wyników.</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 66, Tabela 36</p> <p>Rozdział 6.3.1., str. 68</p>	<p><i>„zważywszy na dwuletni okres obowiązywania decyzji dla pegIFN wydaje się że rozpowszechnienie ropegIFN będzie niższe od przewidywanego”</i></p> <p><i>„[...] ponadto zważywszy na dwuletni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla pegIFN w leczeniu czerwienicy prawdziwej, jako wskazanie pozarejestacyjne – produkt leczniczy Pegasys, wydaje się że rozpowszechnienie ropegIFN będzie prawdopodobnie znacznie niższe od przewidywanego w ramach analiz”</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Na podstawie oszacowania Wnioskodawcy 169 pacjentów stosowało pegIFN w leczeniu PV w 2020 roku. Wielkość ta jest zgodna z danymi dotyczącymi rzeczywistej praktyki klinicznej przytoczonymi przez analityków Agencji – dokładnie 169 zastosowało pegIFN w leczeniu PV w 2020 roku (2,87% wszystkich chorych leczonych na PV). Wnioskodawca przyjął, iż od 40% do 80% tych chorych będzie leczonych lekiem Besremi. Wnioskodawca przyjął dodatkowo, iż rocznie terapię PegIFN mogłoby rozpocząć ok. 6-10 chorych. W przypadku dostępności RopegIFN ok. 4-6 tych chorych mogłoby rozpocząć terapię lekiem Besremi. RopegIFN będzie zatem z czasem zastępował trwającą terapię z wykorzystaniem PegIFN bądź będzie on stosowany od początku w miejsce PegIFN. Wnioskodawca określił wielkość populacji korzystających z terapii PegIFN w sposób zgodny z rzeczywistą praktyką kliniczną. Analitycy Agencji wskazali dodatkowo w oparciu o dane gromadzone przez NFZ, iż „rozpowszechnienie dostępnego od dwóch lat pegylowanego interferonu obejmuje łącznie ok. setki pacjentów rocznie, a u 30 pacjentów stosowano pegIFN w pierwszej linii leczenia”. Pewien zatem odsetek, sięgający nie więcej niż 30%, stosuje PegIFN w ramach I linii leczenia. Wnioskodawca przyjął zaś w analizie, iż wszyscy pacjenci stosujący PegIFN rozpoczynają tę terapię w II linii leczenia. Niemniej lek Besremi będzie także opcją możliwą do zastosowania w I linii leczenia, a zatem jego rozpowszechnienie nie powinno być znacznie niższe od rozpowszechnienia PegIFN w leczeniu czerwienicy prawdziwej obserwowanego w ostatnich dwu latach obowiązywania decyzji refundacyjnej dla tego leku.</p>

---

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>7</sup>

#### 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

---

<sup>7</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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)


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