

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

| Formularz zgłaszania uwag do raportu AOTMiT: | |
|---|--|
| Numer: | OT.4220.5.2021 |
| Tytuł: | Ocena zasadności wprowadzenia czynnika VIII 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.

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

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)² – do wypełnienia w przypadku uwag do raportu

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

.....
Marta Jesuta

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

.....
OT.4220.5.2021

Czego dotyczy DKI³:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionego raportu Agencji
-

¹ 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.)

² 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.)

³ 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 pożyciu⁴:

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.

Testem pracownikiem
firmy Novo Nordisk Pharma

⁴ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

22.06.23 Mente Dosuda

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

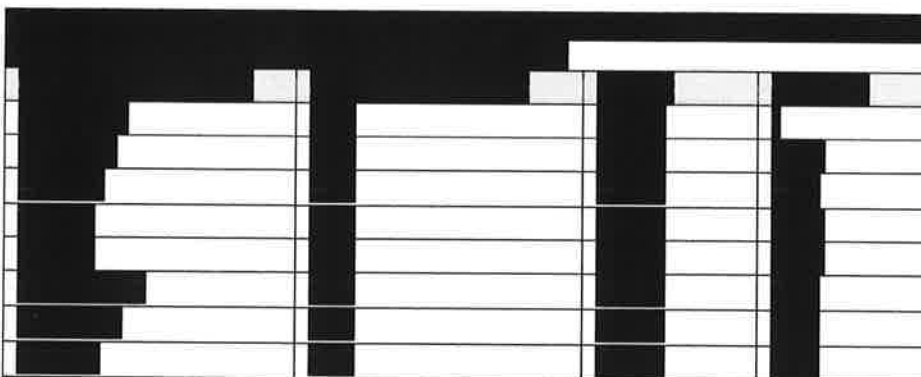
22.06.23 Mente Dosuda

2. Uwagi do raportu AOTMiT

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|--|---|
| Oceniane wskazanie, rozdz. 3.1.2.1, str 19 | <p>W raporcie Agencji przedstawiono populację docelową, w jakiej mogą być stosowane poszczególne produkty lecznicze, zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi. Warto zaznaczyć, iż ograniczenie stosowania produktów pegylowanych tj. Adynovi oraz Esperoct do pacjentów w wieku 12 lat i powyżej wynika z dokumentów rejestracyjnych ocenianych produktów leczniczych, a nie z zastrzeżeń co do cząsteczki. Autorzy wytycznych praktyki klinicznej WFH (2020) podkreślają, iż PEGylacja jest skuteczną strategią wydłużania okresu półtrwania i aktualnie nie ma dowodów wskazujących na problemy z bezpieczeństwem tak prowadzonej profilaktyki.¹</p> |
| Analiza kliniczna, rozdział 4.3, strona 57 | <p>W raporcie Agencji w odniesieniu do skuteczności klinicznej koncentratów czynnika VIII o przedłużonym działaniu stwierdza się brak ich efektywności medycznej. Jest to stwierdzenie niezgodne z dostępnymi danymi naukowymi, które zostały zaprezentowane także w przedmiotowym raporcie. Należy podkreślić, że przeprowadzone badania kliniczne dla każdego z ocenianych preparatów jednoznacznie potwierdzają ich skuteczność i bezpieczeństwo w rutynowej profilaktyce krwawień w przebiegu hemofilii A. Miarą skuteczności jest tu ocena rocznego wskaźnika krwawień, który niezależnie od rodzaju stosowanego preparatu utrzymuje się na niskim poziomie, porównywalnym pomiędzy różnymi badaniami. W tym kontekście warto zaznaczyć, że wyniki badań dla produktu leczniczego Esperoct wskazują nawet na lepszą ochronę (wyższa skuteczność i niższe ryzyko krwawień) niż ta obserwowana w przypadku innych preparatów, co nie zostało odnotowane w raporcie. Wynika to z faktu, iż stosowanie produktu Esperoct w standardowym schemacie profilaktycznym zapewnia uzyskiwanie wyższych poziomów najniższej akceptowalnej aktywności czynnika krzepnięcia (<i>trough level</i>).^{2,3,4,5} Dowody naukowe potwierdzają tym samym skuteczność zarówno preparatów o przedłużonym działaniu, jak i preparatów o standardowym okresie półtrwania w profilaktyce krwawień – co jest celem nadrzędnym w postępowaniu z chorym na hemofilię. Brak badań bezpośrednio porównujących preparaty nie powinien rzutować na powyższe wnioski – w naturalnym przebiegu choroby, u pacjentów pozbawianych substytucji preparatami czynnika VIII, obserwuje się liczne krwawienia, w tym zagrażające życiu, korzyść z ich podawania jest więc bezdyskusyjna.</p> <p>Raport Agencji marginalizuje przy tym główną zaletę stosowania produktów o przedłużonym uwalnianiu, jaką jest ograniczona liczba podań. Jak wskazano m.in. w cytowanym przeglądzie systematycznym Minno 2021, stosowanie koncentratów o przedłużonym uwalnianiu, a co za tym idzie, możliwość wydłużenia odstępów między podaniami zmniejsza obciążenie chorobą. W związku z tym, zastosowanie</p> |

| | <p>koncentratów czynnika VIII o przedłużonym działaniu może być zasadne w wybranych grupach pacjentów. Analitycy Agencji podjęli nawet próbę dookreślenia tej subpopulacji, jednak narracja ta została w raporcie zmarginalizowana. Tożsame stanowisko ujęte jest w wytycznych praktyki klinicznej.</p> <p>Prawdą jest, że badania kliniczne nie są prowadzone w tak wysublimowanych grupach, co oczywiście jest ograniczeniem analiz, jednak jak wspomniano wyżej, nie powinno to rzutować na przedstawione wnioski. Należy pamiętać, że profilaktyka z zastosowaniem produktów o standardowym okresie działania wymaga częstego podawania, co najmniej dwa-trzy razy w tygodniu lub co drugi dzień. Uważa się, iż uciążliwość częstych iniekcji jest jedną z głównych przeszkód w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych i powoduje pogorszenie jakości życia zarówno u młodzieży, jak i u dorosłych.⁶ Stwierdza się również, że większa liczba infuzji w tygodniu wiąże się z pogorszeniem domen: życia społecznego, aktywności fizycznej, emocji, finansów czy stylu życia.⁷ Dużym osiągnięciem w leczeniu hemofilii jest więc wprowadzenie koncentratów czynnika VIII o wydłużonym okresie półtrwania, które zapewniają możliwość stosowania schematów cechujących się zmniejszoną częstotliwością podawania.^{6,8} Wydłużenie okresów pomiędzy iniekcjami oprócz poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych może tym samym skutkować także poprawą jakości życia, co odnotowuje się w badaniach klinicznych w populacji ogólnej.⁶ Domniemywać można więc, że w grupie pacjentów szczególnie obciążonych częstymi iniekcjami, poprawa ta może być jeszcze wyraźniejsza.</p> | | | | |
|---|---|-------------------|-----------------|------|-------|
| <p>Analiza ekonomiczna, rozdział 5.1.3, str. 63</p> | <p>W analizie ekonomicznej przeprowadzonej przez Agencję wskazano brak przeprowadzenia obliczeń dla preparatu Esperoct ze względu na brak dostarczenia ceny do obliczeń przez Podmiot Odpowiedzialny. Należy podkreślić, iż sugerowana cena oficjalna preparatu Esperoct została dostarczona AOTMiT dnia 2 czerwca 2023 wraz z dodatkowymi materiałami i danymi pozwalającymi na przeprowadzenie obliczeń. Dodatkowo, w piśmie dostarczonym Agencji, Podmiot Odpowiedzialny wyraził wolę negocjacji finalnej ceny produktu w procesie negocjacyjnym dotyczącym finansowania produktu ze środków publicznych.</p> <p>W kontekście braku wyników analizy ekonomicznej dla preparatu Esperoct w raporcie Agencji, należy także zauważyć, że wyniki modelowania przeprowadzonego w warunkach brytyjskich w ramach analizy ekonomicznej dla porównania preparatu Esperoct z czynnikami o przedłużonym działaniu (Adynovi, Elocta, Jivi) przedstawionymi w publikacji Benson 2021⁹ wskazują na dodatkowe korzyści zdrowotne w przypadku stosowania preparatu Esperoct w zakresie liczby krwawień i QALY.</p> <p>Tabela 1. Wyniki modelowania przeprowadzonego w ramach publikacji Benson 2021 - konsekwencje zdrowotne w horyzoncie 70-letnim</p> <table border="1" data-bbox="400 1960 1370 1995"> <thead> <tr> <th>Produkt leczniczy</th> <th>Liczba krwawień</th> <th>QALY</th> <th>ΔQALY</th> </tr> </thead> </table> | Produkt leczniczy | Liczba krwawień | QALY | ΔQALY |
| Produkt leczniczy | Liczba krwawień | QALY | ΔQALY | | |

| | | | |
|----------|-------|-------|------|
| Esperoct | 75,09 | 20,97 | - |
| Adynovi | 93,24 | 19,92 | 1,05 |
| Elocta | 90,97 | 20,07 | 0,9 |
| Jivi | 81,52 | 20,62 | 0,35 |



Przegląd
 rekomendacji
 finansowych,
 rozdz. 7, str
 72

W raporcie Agencji, w ramach przeglądu rekomendacji finansowych dotyczących stosowania koncentratów czynnika VIII o przedłużonym uwalnianiu, przedstawiono jedynie dwie negatywne rekomendacje dla produktu leczniczego Esperoct (HAS 2021, G-BA 2020).

Jednakże, warto zauważyć, że opublikowano co najmniej trzy inne pozytywne rekomendacje (INFARMED 2020^{10,11}, SNHTA 2019¹² oraz MSAC 2018¹³), które dostępne są w domenie publicznej.

W 2020 roku, portugalska agencja INFARMED uznała produkt leczniczy Esperoct za równoważny klinicznie z alternatywnymi koncentratami czynnika VIII takimi jak Advate, ReFacto AF, Elocta i Nuwiq. Z kolei w 2019 roku, szwajcarska agencja SNHTA wskazała na porównywalną skuteczność produktu leczniczego Esperoct z alternatywnym koncentratem czynnika VIII o przedłużonym działaniu, Adynovi. Wreszcie, australijska agencja MSAC, podobnie jak analitycy Agencji, oceniła w 2018 roku zasadność finansowania koncentratów czynnika VIII o przedłużonym działaniu bez wskazania na konkretne substancje. MSAC podkreśliła zdolność tych technologii do wydłużenia odstępów między dawkami profilaktycznymi i/lub utrzymania wyższego minimalnego poziomu czynników krzepnięcia. Zaznaczono także, że produkty o przedłużonym czasie działania mogą zastępować produkty standardowe w schematach profilaktycznych.

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

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, i in. (2020) WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 26(S6):1–158.
2. EMA. (2022) Charakterystyka produktu leczniczego Esperoct (turoktocog alfa pegol). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esperoct-epar-product-information_pl.pdf
3. Paul Giangrande. (2017) Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 252–261.
4. Giangrande P, Abdul Karim F, Nemes L, You CW, Landorph A, Geybels MS, Curry N. (2020) Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated adults and adolescents with hemophilia A: Final results from pathfinder2. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18(S1):5–14.
5. Pratima Chowdary, Manuel Carcao, Pål A. Holme, Victor Jiménez-Yuste. (2019) Fixed doses of N8-GP prophylaxis maintain moderate-to-mild factor VIII levels in the majority of patients with severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haem* 3:542–554.
6. Roggeri DP, Zanon E, Biasoli C, Roggeri A. (2020) Extended Half-life rFVIII for the Treatment of Hemophilia A: Drugs Consumption and Patients' Perspective. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 21(1).
7. Johnston K, Stoffman JM, Mickle AT, Klaassen RJ, Diles D, Olatunde S, Eliasson L, Bahar R. (2021) <p>Preferences and Health-Related Quality-of-Life Related to Disease and Treatment Features for Patients with Hemophilia A in a Canadian General Population Sample</p>. *PPA* 15:1407–1417.
8. Di Minno MND, Di Minno A, Calcaterra I, Cimino E, Dell'Aquila F, Franchini M. (2021) Enhanced Half-Life Recombinant Factor VIII Concentrates for Hemophilia A: Insights from Pivotal and Extension Studies. *Semin Thromb Hemost* 47(1):32–42.
9. Benson G, Morton T, Thomas H, Lee XY. (2021) Long-Term Outcomes of Previously Treated Adult and Adolescent Patients with Severe Hemophilia A Receiving Prophylaxis with Extended Half-Life FVIII Treatments: An Economic Analysis from a United Kingdom Perspective. *Clinicoecon Outcomes Res* 13:39–51.
10. INFARMED. (2020) Relatório público de avaliação. Esperoct (turoctocog alfa pegol) - tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) com 12 anos de idade ou mais. Dostęp: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+d e+financiamento+p%C3%BAblico+de+Esperoct+%28Turoctocog+alfa+pegol%29+2020/a0c975ef-c31b-56e7-6492-1992ea15453a>.
11. INFARMED. (2020) Disponível novo tratamento para a hemofilia (Esperoct - Turoctocog alfa pegol - Avaliação prévia hospitalar concluída). Dostęp: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3994635&_101_type=content&_101_urlTitle=esperoct-turoctocog-alfa-pegol-avaliacao-previa-hospitalar-concluida&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarme d%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redire ct%3D%252F%26_3_keywords%3Desperoct%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch %252Fsearch
12. SNHTA. (2019) (20921) Esperoct, Novo Nordisk Pharma AG Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2019. Dostęp: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/arzneimittel/beurteilungen-bag-von-arzneimitteln-der-spezialitaetenliste/beurteilungen-01-12-2019/esperoct-neuaufnahme-01-10-2019.pdf.download.pdf/Esperoct%20Neuaufnahme%2001.10.2019.pdf>.
13. MSAC. (2019) Public Summary Document Application No. 1511 – Extended half-life clotting factor concentrates for the treatment of haemophilia A and B. Dostęp: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C3B4D8FB345D71C4CA2581BD00141E25/\\$File/1511%20-%20Final%20PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C3B4D8FB345D71C4CA2581BD00141E25/$File/1511%20-%20Final%20PSD.pdf).

3. Uwagi do analiz Podmiotu Odpowiedzialnego

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

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

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