

**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 AOTMiT¹.

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:

Maciej Trzaska

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

.....

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.:

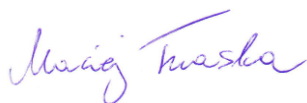
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków 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 wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

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

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

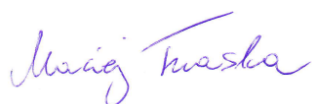


Dr n. med. Maciej Trzaska

⁴ niepotrzebne skreślić

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI



Dr n. med. Maciej Trzaska

2. Uwagi do raportu AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Cały raport	<p>Istotą przygotowanego przez Agencję raportu była ocena zasadności wprowadzenia nowej technologii medycznej w postaci czynników o przedłużonym okresie półtrwania do Narodowego Programu Leczenia Hemofilii i innych skaz krwotocznych. Do maja 2023 żaden pacjent w Polsce nie otrzymał do leczenia ani jednej jednostki czynnika krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania w leczeniu hemofilii A. Zasadnym w związku z tym byłoby poddanie ocenie nowej technologii w porównaniu do aktualnie dostępnej dla pacjentów z hemofilią typu A w Polsce to jest czynników konwencjonalnych (zarówno osoczo pochodnych jak i rekombinowanych). Brak tego porównania skutkuje niemożliwością wskazania grupy pacjentów dla której czynniki o przedłużonym okresie półtrwania mogłyby być terapią z wyboru. Należałoby porównać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jak zmienia się liczba krwawień (np. definiowana jako ABR) pomiędzy czynnikami konwencjonalnymi a czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania - jak zmienia się częstość podań dożylnych w ujęciu tygodniowym i rocznym pomiędzy czynnikami konwencjonalnymi a czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania - jak zmienia się zużycie (np. definiowana jako zużycie w jednostkach na rok lub na kg m.c. pacjenta) pomiędzy czynnikami konwencjonalnymi a czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania. <p>We wszystkich tych porównaniach wymienione w Raporcie czynniki o przedłużonym okresie półtrwania wypadają zdecydowanie lepiej niż czynniki konwencjonalne (zarówno osoczone jak i rekombinowane):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W większości badań klinicznych czynniki o przedłużonym okresie półtrwania zmniejszają liczbę krwawień w leczeniu profilaktycznym hemofilii A do zera w porównaniu do czynników konwencjonalnych 2. W badaniach klinicznych czynniki o przedłużonym okresie półtrwania zmniejszają o co najmniej 33% tygodniowo liczbę podań dożylnych czynnika w leczeniu profilaktycznym hemofilii A w porównaniu do czynników konwencjonalnych 3. W obserwacjach z ośrodków leczenia hemofilii oraz z badań klinicznych ogólna liczba jednostek czynników o przedłużonym okresie półtrwania zastosowanych w profilaktyce hemofilii A może być nawet do 35% niższa niż liczba jednostek czynników konwencjonalnych zastosowana w identycznym okresie. <p>Wybrane piśmiennictwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Giangrande P, Abdul Karim F, Nemes L, et al. Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated adults and adolescents with hemophilia A: Final results from pathfinder2. J Thromb Haemost. 2020;18(Suppl. 1):5–14. https://doi.org/10.1111/jth.14959

	<p>2. Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA, et al. Long-term safety and efficacy results from a phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia</i>. 2020;26:e168–e178. https://doi.org/10.1111/hae.14052</p> <p>3. Blatný J, Nielsen EM, Reitzel SB, et al. Real-world evidence on efmoroctocog alfa in patients with haemophilia A: A systematic literature review of treatment experience in Europe. <i>Haemophilia</i>. 2023;1-12. https://doi.org/10.1111/hae.14797</p>
<p>Strona 7, 11, 14 i inne dotyczące czynnika krzepnięcia Afstyla (Ionoctocog alfa)</p>	<p>Czynnik krzepnięcia Afstyla (Ionoctocog alfa) w sposób nieuzasadniony został zakwalifikowany do grupy czynników o przedłużonym okresie półtrwania. Raport powołuje się na pracę Mahlangu z 2018 roku, określającą 3 kryteria, które powinien spełniać czynnik krzepnięcia aby zaliczyć go do czynników długodziałających (cytowane za raportem):</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykorzystanie technologii zaprojektowanej w celu wydłużenia okresu półtrwania rFVIII - brak biorównoważności ze standardowym rekombinowanym czynnikiem VIII - wydłużony okres półtrwania mierzony w krzyżowym farmakokinetycznym badaniu porównawczym; <p>Prof. Mahlangu na stronie 8 wspomnianej pracy zwraca uwagę, że Ionoctogog alfa nie spełnia 2 i 3 punktu definicji czynników krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania i w związku z tym należy oczekiwać jego działania na poziome czynników konwencjonalnych u części pacjentów z hemofilią A.</p> <p>Dodatkowo należy wspomnieć, że porównując charakterystyki produktów czynników krzepnięcia jakie pod uwagę wziął Raport, Ionoctogog alfa ma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - najkrótszy końcowy okres półtrwania - jako jedyny czynnik wymieniony w Raporcie, nie umożliwia podania pacjentom z hemofilią A co 4 dni lub rzadziej. - zalecane dawkowanie to 2-3 razy w tygodniu, które jest także dostępne do uzyskania we wcześniej zarejestrowanych czynnikach konwencjonalnych. <p>Afsyla jest czynnikiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A. Jednak jest to czynnik konwencjonalny a nie czynnik o przedłużonym okresie półtrwania jak sugeruje to Raport.</p> <p>Wybrana literatura:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—A critical review of the evidence. <i>Haemophilia</i>. 2018;00:1–11. https://doi.org/10.1111/hae.13438 2. Afstyla: charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_pl.pdf
<p>Strony 59-72</p>	<p>Raport nie uwzględnia zmiany cen czynników osoczopochodnych i rekombinowanych o przedłużonym okresie półtrwania jakie dokonały się w ostatnich 2 latach. Ceny czynników konwencjonalnych</p>

	<p>(zwłaszcza osoczowych) uległy podwojeniu, zwłaszcza w ostatnich 6 miesiącach (cena za 1 jednostkę). W tym samym czasie cena 1 jednostki czynników o przedłużonym okresie półtrwania nie zmieniły się lub uległy obniżeniu. Dodatkowo warto wspomnieć o braku ofert na konwencjonalne czynniki osoczopochodne w ogłaszanych w ostatnim półroczu postępowaniach przetargowych.</p>
Strona 79	<p>Autorzy Raportu nie odnieśli się do badań porównujących czynniki konwencjonalne z czynnikami o przedłużonym okresie półtrwania. Badania takie zostały wymienione choćby we wspomnianej wcześniej pracy Mahlangu. Przedstawienie wyników takich badań porównawczych, zgodnie z sugestią autora, jest podstawą umożliwiającą odróżnienie i kwalifikację nowego dożylnego czynnika krzepnięcia jako konwencjonalnego lub o przedłużonym okresie półtrwania.</p> <p>Autorzy Raportu słusznie zauważają niewielką liczbę prac porównujących bezpośrednio czynniki o przedłużonym okresie półtrwania między sobą. Porównania takie są trudne do interpretacji ze względu na rozbieżne schematy dawkowania czynników o przedłużonym okresie półtrwania, odmienny sposób modyfikacji cząsteczki (kilka rodzajów pegylacji, fragment Fc immunoglobuliny i inne) co przekłada się pośrednio na szerokie spektrum dawki na kilogram masy ciała pacjenta.</p> <p>Wybrana literatura:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alexander Solms et al. Direct comparison of two extended half-life PEGylated recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. <i>Ann Hematol.</i> 2020; 99(11): 2689–2698. 2. Shapiro AD et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. <i>J Thromb Haemost.</i> 2014;12:1788-1800. 3. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate((R))) in patients with severe haemophilia A. <i>Haemophilia.</i> 2016;22:730-738.
Strona 80	<p>Raport nie proponuje żadnej grupy docelowej pacjentów z hemofilią A, dla których zastosowanie czynników rekombinowanych o przedłużonym okresie półtrwania mogłoby nieść korzyści kliniczne. Raport nie odnosi się do potencjalnego porównania konwencjonalnych czynników (zarówno osoczopochodnych jak i rekombinowanych) do czynników o przedłużonym okresie półtrwania.</p> <p>Biorąc pod uwagę aktualną wiedzę medyczną oraz doświadczenia wszystkich krajów UE (z wyjątkiem Polski jako jedyne kraju bez dostępu do czynników o przedłużonym okresie półtrwania do maja 2023), analizowana grupa czynników jest wskazana szczególnie dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wszystkich osób u których aktualne leczenie profilaktyczne hemofilii A nie jest wystarczające i dochodzi do krwawień przebijających

	<p>- osób (zwłaszcza dzieci), które zgodnie z badaniami farmakokinetycznymi powinny stosować czynniki konwencjonalne w profilaktyce hemofilii A codziennie lub co drugi dzień</p> <p>- osób z trudnym dostępem naczyniowym, dotyczy to zwłaszcza dzieci i osób z chorobami współistniejącymi wymagającymi dożylną podażą leków</p> <p>- pacjenci uprzednio nieleczeni, zastosowanie czynników o przedłużonym okresie półtrwania mogłoby być pomocne w ominięciu zastosowania portów typu A-CAT</p> <p>- pacjentów mieszkających z dala od ośrodków hematologicznych</p> <p>- pacjentów aktywnych fizycznie</p> <p>Wybrana literatura:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Srivastava A , Santagostino E , Dougall A , et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition . Haemophilia. 2020 : 00 : 1 - 158 . https://doi.org/10.1111/hae.14046 2. MASAC Document 267 - MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A and B with and without Inhibitors. https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors 3. Łaguna P. i wsp. Postępowanie u dzieci i młodzieży z hemofilią a lub b: rekomendacje polskiego towarzystwa onkologii i hematologii dziecięcej. Przegląd Pediatryczny. 2022/Vol. 51/No. 1/41-54
--	---

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

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.