

Gr. P. L. Becha - do sprawy  
(w zolt. 20 J. Zielinski)  
30.08.2012. u zolt. [signature]

Baxter Polska Sp z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8  
Warszawa 00-380

tel. (+48 22) 488 37 77  
fax (+48 22) 488 37 70

Dział Obsługi Klienta  
tel. (+48 22) 488 37 90  
fax (+48 22) 488 37 89  
(+48 22) 488 37 99

**Baxter**

P. DOK. ANNA BRZEZIŃSKA  
2 9 17 wka  
29.08.2012

Warszawa, 29 sierpnia 2012

Agencja Oceny Technologii Medycznej  
Ul. I. Krasickiego 26,  
02-611 Warszawa

2012-08-30  
Nr 11565/12

**DOTYCZY: Wniosek refundacyjny RECOMBINATE nr sprawy: R12020325; R12020326; R12020327;  
R12020328; R12020329; R12020330;**

- Recombinate 1000IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990083398,
- Recombinate 1000IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, kod EAN 5909990736997
- Recombinate 500IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, kod EAN 5909990083350
- Recombinate 500 IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg/1 ml, kod EAN 5909990736980,
- Recombinate 250IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25mg/1 ml, kod EAN 5909990083343
- Recombinate 250IU, Octocog alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25mg/1 ml, kod EAN 5909990736973

Szanowni Państwo,

W załączeniu przekazujemy uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM numer BIP-058,  
Analiza AOTM -OT-4351-6/2012.

Z poważaniem  
Paweł Zielewski  
Dyrektor Generalny  
Członek Zarządu  
Baxter Polska Sp. z o.o.

<b>AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH</b>	
<b>Sekretariat</b>	
2012-08-29	
znak sprawy .....	4353
lp. z kontr.wpt .....	
liczba załączników .....	
podpis .....	

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	BIP – 058, analiza AOTM-OT-4351-6/2012
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

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

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja konfliktu 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:**

Paweł Żelewski

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

Czego dotyczy DKI:

- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu;
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu;
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu;
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu;

**Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**

<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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu:

**UWAGA!**

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

**Część A**

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>4</sup>, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

*„8.Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:*

*1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;*

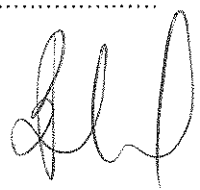
*2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;*

*3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”*

*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.*

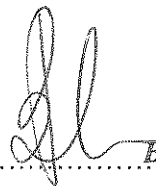
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

<sup>4</sup> niepotrzebne skreślić



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

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

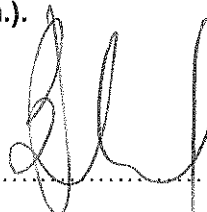
  
Paweł Żelewski  
Dyrektor Generalny  
Członek Zarządu  
*Baxter Polska Sp. z o.o.*

Data składania i podpis osoby składającej DKl .....

### Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

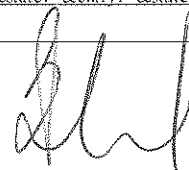
Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

  
Paweł Żelewski  
Dyrektor Generalny  
Członek Zarządu  
*Baxter Polska Sp. z o.o.*  
*29.08.2012*

Data składania i podpis osoby składającej DKl .....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str.7/146 Str. 21/146 wnioskowan e wskazanie	<p>Wnioskowe zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wskazania dla RECOMBINATE to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku .życia"</li> <li>• Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci powyżej 2 roku .życia"</li> <li>• Wtórna profilaktyka krwawień u dzieci do ukończenia 2 roku życia"</li> <li>• Wtórna profilaktyka krwawień u dzieci <u>powyżej</u> 2 roku .życia"</li> <li>• Zapewnienie czynnika VIII do zabiegu u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego</li> </ul>
Str. 19/146 Rekombino wane czynniki krzepnięcia IV gen Str 20/146 Tab 12. Leki rekombinow ane IV generacji	<p>Human-clrhFVIII nie jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IV generacji Argumentacja merytoryczna: Podział na leki rekombinowane odpowiedniej generacji zależy od ewentualnego ryzyka transmisji patogenów przenoszonych przez krew. W przypadku leków rekombinowanych pierwszej i drugiej generacji w procesie produkcyjnym wykorzystywane są białka ludzkie lub zwierzęce <sup>1</sup> Zatem nie można powiedzieć, że te produkty pozwalają na całkowite wyeliminowanie zagrożeń związanych z nieznanymi obecnie patogenami przenoszonymi przez krew. W przypadku leków rekombinowanych trzeciej generacji z całego etapu przygotowania, produkcji i formulacji wyeliminowano dodatek jakichkolwiek komponentów osoczo pochodnych zarówno ludzkich jak i zwierzęcych<sup>1</sup> Dzięki temu procesowi leki rekombinowane trzeciej generacji pozwalają na całkowite wyeliminowanie zagrożeń związanych z ryzykiem transmisji patogenów przenoszonych przez krew. Podział leków rekombinowanych na odpowiednie generacje zależy od marginesu bezpieczeństwa związanego z potencjalnymi zakażeniami patogenami, a nie od komórki w której dochodzi do ekspresji genu ludzkiego czynnika FVIII. W świetle tego podziału Human-clrhFVIII zaliczyć należy do rekombinowanych czynników krzepnięcia III generacji, ze względu na to, że na całym etapie produkcji nie wymaga domieszki krwi, podobnie jak Advate czy ReFacto AF. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na fakt, że wprawdzie Human-clrhFVIII jest uzyskiwany z komórek ludzkich, ale otrzymany produkt rekombinowany nie jest wierną kopią ludzkiego czynnika krzepnięcia FVIII, ponieważ jest pozbawiony domeny B. Najnowsze doniesienia wskazują na to, że rekombinowany czynnik VIII pozbawiony domeny B wykazuje się krótszym okresem półtrwania związanym z szybszą degradacją produktu. 40% pacjentów u których zamieniono FL-rFVIII na BBD-rFVIII wykazywało niższe stężenie czynnika VIII we krwi <sup>2</sup>Inne doniesienie wskazuje na wyższe ryzyko powstania inhibitora w przypadku zastosowania rekombinowanego czynnika VIII pozbawionego domeny B w porównaniu do FL-rFVIII <sup>3</sup> Human-clrhFVIII wymaga jeszcze wielu badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność i bezpieczeństwo. Na razie z przeprowadzonych badań III fazy zostało ukończone jedno badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w krótkoterminowej obserwacji, w grupie pacjentów wcześniej leczonych PTP, powyżej 12 r.ż. Badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Human-clrhFVIII w długoterminowej obserwacji w tej samej grupie pacjentów zostało dopiero rozpoczęte i jego zakończenie planowane jest na rok 2014. Nie ma na razie żadnych informacji na stronie ClinicalTrial.gov. na temat prowadzonych badań III fazy u dzieci wcześniej nieleczonych PUP oraz u dzieci wcześniej leczonych PTP &lt; 12 r.ż. <sup>4</sup>Human-cl-rhFVIII jest na razie w fazie badań klinicznych, nie jest lekiem zarejestrowanym, dlatego aktualnie nie ma żadnych dowodów naukowych żeby nazwać ten produkt nie tylko lekiem, rekombinowanym IV generacji, ale w ogóle lekiem rekombinowanym bezpiecznym i skutecznym w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A.</p> <p>1. National Hemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council. Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of haemophilia and other bleeding disorders. MASAC 2011 2. Johnston A. The relevance of factor VIII ( FVIII ) Pharmacokinetics to TDM and Haemophilia A treatment Is B-domain delated FVII equivalent to full-length FVIII ? The Drug Monit vol.34 :2012 3. Aledort Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? Journal of Thrombosis and Haemostasis 2011 4. ClinicalTrial.gov <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&amp;recr=&amp;rslt=&amp;type=&amp;cond=&amp;intr=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=Octapharma&amp;id=&amp;state1=&amp;entry1=&amp;state2=&amp;entry2=&amp;state3=&amp;entry3=&amp;locn=&amp;gndr=&amp;rev_s=&amp;rev_e=&amp;lup_s=&amp;lup_e">http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&amp;recr=&amp;rslt=&amp;type=&amp;cond=&amp;intr=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=Octapharma&amp;id=&amp;state1=&amp;entry1=&amp;state2=&amp;entry2=&amp;state3=&amp;entry3=&amp;locn=&amp;gndr=&amp;rev_s=&amp;rev_e=&amp;lup_s=&amp;lup_e</a> ( 25.08.2012 )</p>



<p>Str.26 /146 Str 27/146 Tabela.18 zalecana technologia medyczna (Leki rekombinow e co najmniej II gen )</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej Recombinate przedstawione zostały zalecenia ekspertów z różnych krajów takich jak Polska, Wielka Brytania, Niemcy, Australia, Kanada i USA (str. 120-124 ), które rekomendują zastosowanie leków rekombinowanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią , bez wskazania na generację tych produktów. Co więcej w wytycznych MASAC ( USA )2011 połączono pierwszą generację z drugą generacją wskazując na to, że obie zawierają osoczowe lub zwierzęce składniki wykorzystywane do hodowli komórek. Jedynie trzecia generacja nie posiada zarówno osoczowych jak i zwierzęcych składników wykorzystywanych do hodowli komórek.</p>
<p>Str. 36/146 Tabela.23 Trzecia uwaga analitka</p>	<p>Preparat Beriate nie stanowił wyodrębnionego na potrzeby analizy komparatora dla Recombinate. Niemniej jednak w analizie klinicznej wskazano, że z uwagi na prognozowane ograniczenia w dostępności dowodów naukowych dla porównań bezpośrednich Recombinate ze wskazanymi we wniosku komparatorami, do analizy klinicznej włączano także prace bez grup kontrolnych (a zatem brakiem leczenia farmakologicznego) dla wszystkich ocenianych w niniejszym dokumencie interwencji, a także badania, w których Recombinate porównywano z innymi niż zdefiniowane w rozdz. 5 komparatorami (do tej grupy kwalifikują się wszystkie pozostałe czynniki, w tym także Beriate).</p>
<p>Str. 37/146 Tabela.23 Czwarta uwaga analitka</p>	<p>W analizie klinicznej nie rozwijano definicji punktów końcowych w przypadkach, w których zawierała się ona w samej nazwie punktu końcowego (przykładowo liczba pacjentów z krwawieniami jest jednocześnie nazwą, jak również definicją punktu końcowego). W przypadku bardziej złożonych parametrów, jak przykładowo skuteczność hemostatyczna, w analizie klinicznej uwzględniano ich definicje (Rozdz. 8.2.1-8.2.5; Tabele 17, 19, 21, 23 oraz 25)</p>
<p>Str. 89/146 Pierwsza uwaga analitka</p>	<p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów. W związku z tym brak jest możliwości porównania wyników analizy ekonomicznej z wynikami pracy Soini 2007 w zakresie efektywności kosztowej. Z tego względu uznano za zbędne przedstawienie tego rodzaju wyników z badania Soini 2007 w dokumencie, jednocześnie zaznaczając, iż w pracy Soini 2007 przeprowadzona została analiza kosztów-efektywności w dożywotnim horyzoncie czasowym.</p>
<p>Str. 89/146 Druga uwaga analitka</p>	<p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów. Ponadto obliczenia mające na celu oszacowanie kosztów profilaktyki krwawień, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym jeden rok. W przypadku obliczeń dotyczących indukcji tolerancji immunologicznej horyzont czasowy był równy średniemu czasowi trwania tego rodzaju leczenia do momentu eliminacji inhibitora czynnika krzepnięcia (15 miesięcy). Dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej uzyskano w zależności od masy ciała pacjenta na podstawie parametrów wyznaczonych niezależnie od wieku pacjenta z hemofilią A. W związku z powyższym wiek analizowanej populacji nie był czynnikiem mającym wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, w obliczeniach nie wykorzystywano tego parametru, co za tym idzie informacje o nim nie zostały zawarte w dokumencie analizy.</p>
<p>Str. 93/146 Tabela 45</p>	<p>Preparat Beriate nie stanowił wyodrębnionego na potrzeby analizy komparatora dla Recombinate. Ponadto preparat Beriate pierwszy raz pojawił się w przetargu publicznym na dostawę VIII czynnika krzepnięcia oraz został wprowadzony na listy refundacyjne po zakończeniu prac nad analizą. Co więcej wyniki badania rynkowego przeprowadzonego na zlecenie Baxter Polska Sp. z o.o. wskazują, iż preparat ten w trakcie prac nad analizą nie był stosowany w Polsce w leczeniu pacjentów z populacji docelowej analizy.</p>
<p>Str. 93/146 Tabela 45</p>	<p>W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy dla kosztów profilaktyki krwawień, leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej. W przypadku obliczeń dotyczących indukcji tolerancji immunologicznej horyzont czasowy jest równy średniemu czasowi trwania leczenia do momentu eliminacji inhibitora czynnika krzepnięcia (15 miesięcy). Dokładny sposób oszacowania średniego czasu trwania indukcji tolerancji immunologicznej do</p>

	<p>momentu eliminacji inhibitora czynnika krzepnięcia został opisany w dokumencie analizy finansowej.</p> <p>Dostępne dane nie pozwalają na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatów między sobą, nie ma zatem podstaw do wykazania różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania uwzględnionych w niniejszej analizie koncentratów czynników krzepnięcia. Z uwagi na to oraz ze względu na brak dowodów na temat różnego wpływu stosowania analizowanych technologii medycznych na śmiertelność pacjentów zmiana horyzontu czasowego analizy ekonomicznej nie ma wpływu na wnioskowanie oparte na jej wynikach. Jednocześnie rezultaty analizy ekonomicznej uzyskane przy założonych horyzontach czasowych pozwalają na ocenę różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej. W związku z powyższym, pod tym względem założone w analizie ekonomicznej horyzonty czasowe są zgodne z wytycznymi AOTM.</p>
<p>Str. 94/146 Tabela 45</p>	<p>Pominięcie wskazanych kosztów w analizie ekonomicznej wskazano w ograniczeniach analizy i/lub odniesiono się do nich w dyskusji analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „W analizie nie uwzględniono wydatków ponoszonych na powikłania wirusowe u pacjentów z hemofilią A. Stosowanie rFVIII jest bezpieczniejsze od stosowania pdFVIII, biorąc pod uwagę zarówno znane, jak i do tej pory niezidentyfikowane, powikłania wirusowe. Oszacowanie kosztów leczenia powikłań wirusowych jest obarczone znaczną niepewnością. Aktualnie koszty powikłań wirusowych ponoszone są przez producenta czynnika krzepnięcia, który spowodował powikłanie wirusowe.”</li> <li>• „W analizie rozważano niezależne uwzględnienie kosztów dostawy czynnika do domu pacjenta z hemofilią oraz pozostałych kosztów związanych z realizacją gwarantowanego w TPZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” świadczenia „leczenie w warunkach domowych”. Nie odnaleziono wiarygodnych źródeł danych pozwalających na wycenę realnych kosztów tego świadczenia. Wycena świadczenia „leczenie w warunkach domowych” zawarta jest w proponowanych cenach dla Recombinate® i Immunate®. Należy zaznaczyć, że nie są one uwzględnione w przypadku wyników niniejszej analizy dla preparatów Octanate® i Kogenate FS®.”</li> </ul> <p>W obu przypadkach nieuwzględnienie kosztów spowodowane jest głównie brakiem wiarygodnych danych pozwalających na przeprowadzenie oszacowań. Brak uwzględnienia wymienionych kosztów nie powinien mieć wpływu na wnioski płynące z rezultatów analizy ekonomicznej.</p>
<p>Str. 111/146 Uwaga analitka</p>	<p>Informacji, o której mowa nie podano z braku dostępnych danych. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w analizie finansowej wycenę rFVIII co najmniej II generacji przyjęto na podstawie przetargu dla rFVIII III generacji z uwagi na dostępność bardziej aktualnych danych dla tego typu czynników. Przyjmowana cena preparatu rFVIII co najmniej drugiej generacji ma wpływ jedynie na prognozowane wydatki całkowite, nie ma zaś wpływu na inkrementalne wyniki analizy (ze względu na fakt, iż zakładane zużycie rFVIII co najmniej II generacji nie jest zmieniane w scenariuszu prognozowanym względem scenariusza aktualnego analizy).</p>
<p>Str. 113/146 Pierwsze ograniczeni wg AOTM</p>	<p>Pomimo zaleceń wielu towarzystw naukowych, które jako opcję preferowaną wskazują czynniki rekombinowane, w Polsce stosowane są najczęściej preparaty osoczopochodne. Główną przyczyną tego zjawiska był zakup przez płatnika publicznego w Polsce głównie czynników osoczopochodnych. Zgodnie z dokumentami opublikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia począwszy od 2010 roku zakłada się stopniowe przechodzenie z preparatów osoczopochodnych na preparaty rekombinowane. Zarówno zapisy programu „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” jak i Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Skaz Krwotocznych dopuszczają możliwość stosowania rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia (jednocześnie i naprzemiennie z czynnikami osoczopochodnymi w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego) u pacjentów stosujących dotychczas preparaty osoczopochodne, w zależności od ceny uzyskanej w drodze zamówień publicznych. W związku z powyższym przy spełnieniu założonych w analizie finansowej rozwiązaniach cenowych prawdopodobnym wydaje się być całkowite zastąpienie czynników osoczopochodnych</p>

	<p>przez wnioskowaną technologię.</p> <p>Ponadto dostarczanie VIII czynnika krzepnięcia w ramach Programu Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B odbywa się na zasadzie przetargu centralnego organizowanego raz na 12 ( 2011)-18 ( 2012)miesiący. Wybierana jest tylko jedna technologia medyczną (jedynym kryterium w tym postępowaniu jest cena za jednostkę).Zatem czynniki osoczopochodne stosowane w tej grupie wiekowej mogą być zastąpione wnioskowaną technologią w 100% lub w ogóle.</p>
Str. 113/146 Drugie ograniczeni wg AOTM	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków (wielkość sprzedaży) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych w związku z leczeniem pacjentów (<18 r. ż.) z hemofilią A zawarte jest w rozdziale 1.2.
Str. 113/146 Trzecie ograniczeni wg AOTM	<p>Zapisy aktualnego programu NFZ i opublikowanego w 12 stycznia 2012 roku projektu nowego programu „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, a także Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Skaz Krwotocznych (NPLH) wprowadzony w 2011 roku (i będący kontynuacją programu na lata 2008-2011), gwarantują od 2012 roku wszystkim nowo zdiagnozowanym dzieciom z ciężką hemofilią, nieleczonym uprzednio pdFVIII, rozpoczęcie profilaktyki krwawień (również okołozabiegowej), a także stosowanie leczenia na żądanie oraz terapii ITI (u pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitora) z wykorzystaniem czynników rekombinowanych. U chorych, którzy podjęli profilaktykę z zastosowaniem leków rekombinowanych, zagwarantowano jednocześnie jej kontynuowanie co najmniej do ukończenia 18. roku życia.</p> <p>W analizie finansowej przeprowadzono obliczenia zgodne z powyższymi założeniami. Liczbę nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką hemofilią oszacowano między innymi na podstawie zapadalności oszacowanej na podstawie danych z innych krajów skompilowanej z szeregiem innych parametrów populacyjnych. W rzeczywistości liczba ta może być jednak inna od oszacowanej.</p> <p>Należy jednak zauważyć iż wyniki BIA dotyczące liczby pacjentów przyjmujących czynniki rekombinowane odnoszą się zarówno do pacjentów na profilaktyce jak i pacjentów leczonych doraźnie czynnikiem krzepnięcia. Natomiast liczba pacjentów z Tabeli 20 analizy weryfikacyjnej AOTM dotyczy prawdopodobnie wyłącznie pacjentów na profilaktyce.</p> <p>Ponadto liczba pacjentów z populacji docelowej analizy przebywająca na terapii czynnikami osoczopochodnymi w analizie finansowej w 2012 roku jest zgodna z danymi z Tabeli 20 analizy weryfikacyjnej AOTM (234 vs 239). Zatem w analizie finansowej mamy do czynienia jedynie z ewentualnym zawyżeniem liczby pacjentów otrzymujących preparaty rekombinowane co najmniej II generacji. Co więcej w analizie finansowej liczba pacjentów stosujących preparaty rekombinowane co najmniej II generacji jest taka sama zarówno w scenariuszu aktualnym jak i prognozowanym. Co za tym idzie zawyżenie, o którym mowa, nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy finansowej a jedynie na prezentowane wydatki całkowite, czyli stanowi podejście konserwatywne.</p>
Str. 120/146 Uwaga analityczna	<p>Za ostatecznym wynik analizy finansowej należy rozumieć rezultaty uzyskane w wariacie z umową podziału ryzyka (RSS). W przypadku tego wariantu zgodnie z uwagą brak analizy racjonalizacyjnej jest uzasadniony.</p> <p>RSS zaproponowano w celu wskazania środków, dzięki którym będzie możliwe pokrycie dodatkowych wydatków płatnika publicznego prognozowanych w wariacie bez RSS analizy finansowej. Można, zatem uznać, że wariant z RSS w analizie finansowej spełnia rolę analizy racjonalizacyjnej.</p>
Str.137/146 Status i warunki finansowania poza Polską	RECOMBINATE jest w 100% refundowany w 12 krajach UE i EFTA. Zatem, jest finansowany ze 100% odpłatnością z budżetu Państwa . Lek jest wydany dla Pacjentów bezpłatnie

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





### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>5</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

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

<sup>5</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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

