

I. W ramach analizy klinicznej

Uwagi 1), 2) i 3)

1) „Kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania nie jest zgodne z populacją docelową wskazaną we wniosku – treść zaakceptowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D66, D67)” w zakresie nieuwzględnienia, że dla populacji dzieci z profilaktyką wtórną stosowaną przy zakładaniu dostępu dożylnego nie ma warunku braku wcześniejszego leczenia czynnikami krzepnięcia osoczopochodnymi oraz nie wskazano, że dzieci te mają mieć ciężką postać hemofilii B, a jedynie hemofilię B (niezgodność z § 4 ust.2 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)”.

2) „Kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach nie jest zgodne z charakterystyką wnioskowanej technologii w zakresie nieuwzględnienia podziału na pierwotną profilaktykę krwawień, pierwotną profilaktykę krwawień w przypadku konieczności założenia dostępu dożylnego i wtórną profilaktykę krwawień w przypadku konieczności założenia dostępu dożylnego. Wskazane dawkowanie również nie jest zgodne z treścią programu lekowego, ponieważ zakłada dawkowanie zgodne z ChPL Alrpolix, podczas gdy dawki przedstawione w ChPL Alrpolix nie są zbieżne z tymi przedstawionymi w zaakceptowanym przez Wnioskodawcę w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D66, D67)” w zakresie dawek dla dzieci poniżej 12 r.ż. oraz w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu dożylnego (niezgodność z § 4 ust.2 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)”.

3) „Nie przeprowadzono porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną w przypadku dzieci z hemofilią B, u których w ramach profilaktyki wtórnej ma być przeprowadzone założenie dostępu dożylnego – wg treści zaakceptowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10, D66, D67)” technologią opcjonalną dla technologii wnioskowanej jest wyłącznie podawanie koncentratu osoczopochodnego czynnika krzepnięcia (niezgodność z § 4 ust.3 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)”.

Odpowiedź

Intencją wnioskodawcy jest wprowadzenie wnioskowanej technologii do programu "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)" dla populacji pacjentów pediatrycznych identycznej jak dla rekombinowanych czynników IX co najmniej II generacji.

Ze względu na powstanie kilku wersji programu lekowego, składanego przez wnioskodawcę pierwotnie i po uwagach ekspertów, pragniemy niniejszym sprostować – uznając Państwa uwagi – program do wersji, która stanowiła podstawę przygotowania analiz HTA. Celem przeprowadzonych analiz oraz wniosku było stosowanie produktu jedynie w pierwotnej profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką hemofilią B.

W związku z powyższym, przekazujemy skorygowany program lekowy, w którym usuwamy w kolumnie Świadczeniobiorecy z modułu wtórnej profilaktyki krwawień (punkt 2.2) oraz w kolumnie Schematu dawkowania (punkt 2.3) zarówno zapis stosowania jak i schematu dawkowania koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc). Jednocześnie, w punkcie 3 kolumny Schematu dawkowania, dawkowanie czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu (rFIXFc) u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego powinno być takie jak czynnika IX rekombinowanego.

Rozpatrując powyższe, wskazane niezgodności w zakresie charakterystyki populacji, charakterystyki technologii wnioskowanej, dawkowania oraz braku porównania względem koncentratów czynników osoczopochodnych w przypadku profilaktyki wtórnej, w ramach której ma być przeprowadzone założenie dostępu dożylnego, wynikły z omyłek redakcyjnych wprowadzonych w trakcie procesu uzgodnienia programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia. Nie wprowadzono zatem żadnych zmian w dokumentacji HTA wynikających z w/w uwag.

Pragniemy podkreślić, że nie jest naszą intencją zmienianie programu, a jedynie dostosowanie do wytycznych i włączenie wnioskowanego produktu Alprolix do obecnie obowiązującego programu.

Uwaga 4)

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia – zidentyfikowano jedno badanie: Sommer JM, et al. Comparative field study: impact of laboratory assai variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. Thromb Haemost. 2014; 112(5): 932-940 (niezgodność z § 4 ust.3 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań).

Odpowiedź

Badanie Sommer i wsp. 2014 nie zostało uwzględnione w analizie klinicznej, ponieważ nie dotyczyło oceny efektywności klinicznej analizowanej interwencji i komparatora, ale zostało zaprojektowane w celu oceny przydatności dostępnych jednostopniowych testów krzepliwości oraz narzędzi wykorzystywanych do oceny aktywności rFIXFc w próbkach krwi. Jednak zgodnie z sugestią analityka Agencji badanie to zostało włączone do analizy klinicznej w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności.

Przekazujemy uaktualnioną Analizę Kliniczną.

Uwaga 5)

Analiza kliniczna nie zawiera opisu w postaci tabelarycznej każdego z badań włączonych do przeglądu (niezgodność z § 4 ust.3 pkt 5 Rozporządzenia).

Odpowiedź

W analizie klinicznej nie przedstawiono charakterystyk badań:

- Luk 2011 [63], ponieważ badanie zostało przedstawione w oparciu o abstrakt konferencyjny, gdzie nie podano żadnych danych dotyczących szczegółowej charakterystyki badania (badanie fazy 1/2a dotyczące terapii rFIXFc u pacjentów z ciężką hemofilią B, wcześniej leczonych rFIX),
- Auerswald 2013 [58]; Powell 2015 [59]; Powell 2014 [60]; Shapiro i wsp. 2016 [61], Hermans 2014 [62]; Sommer 2014 [64], ponieważ stanowiły one analizę przeprowadzoną w oparciu o wyniki z badań B-LONG;
- Shafer i wsp. 2014 [73], Korth-Bradley i wsp. 2015 [74] oraz Rendo i wsp. 2015 [75], ponieważ stanowiły one analizę post-hoc badań dotyczących nonakogu alfa.

W odpowiedzi na sugestię analityka Agencji dołączono charakterystyki wyżej wymienionych badań w postaci tabelarycznej do Analizy klinicznej (tabela 90).

Uwaga 6)

W przypadku niektórych badań włączonych do przeglądu w analizie klinicznej, charakterystyka w postaci tabelarycznej nie przedstawia czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, czy też wskazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (niezgodność z § 4 ust.3 pkt 5 lit. A Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań).

Odpowiedź

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT opublikowanymi w sierpniu 2016 informację z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (*superiority, non-inferiority, equivalence*) należy przedstawić dla badań z randomizacją. W niniejszej analizie podejście do testowanej hipotezy przedstawiono dla badań z randomizacją, jednak zgodnie z sugestią analityka Agencji do Analizy klinicznej wprowadzono w Analizie klinicznej informację odnośnie testowanej hipotezy również dla badań bez randomizacji przeprowadzonych w grupą kontrolną (tabela 90).

I. W ramach analizy ekonomicznej**Uwaga 7)**

„Analiza ekonomiczna nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych w analizie wrażliwości w szczególności w zakresie obejmującym przyjęte długości horyzontu czasowego analizy (niezgodność z § 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)”.

Odpowiedź:

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zakresy zmienności parametrów wykorzystywane w ramach analizy wrażliwości były przedstawiane przy prezentacji danego parametru w rozdziałach 2.2. do 2.8. raportu dołączonego do wniosku. W tabeli 11. raportu zestawiono podsumowanie informacji na temat estymatorów wykorzystywanych w analizie wrażliwości; zestawienie poszczególnych wartości przedstawiono również w arkuszu "DSA" modelu dołączonego do opracowania (kolumny AK, AN, AQ, ...).

W przypadku długości horyzontu czasowego analizy informacje na temat zasadności jego przyjęcia zostały przedstawione w rozdziale 3.3. raportu i dwóch pierwszych wierszach tabeli 11.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono hipotetyczny, maksymalny horyzont czasowy trwania profilaktyki wśród pacjentów pediatrycznych (18 lat; scenariusz SA0) oraz horyzont czasowy wynoszący 6 miesięcy (scenariusz SA1).

Średnia długość leczenia Alprolix w badaniu Kids B-LONG wyniosła 45,4 tygodnie (zakres: 12 - 52); w badaniu B-LONG średnia długość leczenia Alprolix wśród pacjentów z indywidualnie dostosowanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii (2. ramię) wyniosła 57,7 tygodni (zakres: <1 - 77). Długość horyzontu czasowego analizy podstawowej (1 rok) była więc zbliżona do okresu obserwacji badań klinicznych. W ramach analizy podstawowej testowano strukturę modelu (cykliczny charakter różnic w efektach i kosztach stosowania porównywanych interwencji; por. rozdział 3.3. raportu) poprzez przyjęcie horyzontu czasowego dwukrotnie krótszego niż w analizie podstawowej - dolną granicę zakresu zmienności tego parametru przyjęto więc arbitralnie, mając na celu potwierdzenie wniosków z analizy i proporcjonalności wyników ilościowych przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego niż w analizie podstawowej.

II. w ramach analizy wpływu na budżet

Uwagi 8) i 9)

"Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku. Oszacowania opierają się na wskazaniach do stosowania zgodnych z programem lekowym początkowo przedstawionym przez Wnioskodawcę, a nie na wskazaniach objętych ostateczną treścią programu lekowego zaakceptowanego przez Wnioskodawcę – zaakceptowany program lekowy stosowanie wnioskowanej technologii w zakresie profilaktyki wtórnej, dopuszcza jedynie w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu dożylnego. Dodatkowo, jedyną opcją terapeutyczną dla ocenianej technologii w zakresie założenia centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki wtórnej są osoczopochodne czynniki krzepnięcia (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)"; "analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której Wnioskowana technologia będzie zastosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw Zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, gdyż oszacowania te oparto na obliczeniach rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku, które to obliczenia, zgodnie z przedstawioną wyżej uwagą nie spełniają wymagań wskazanych w Rozporządzeniu MZ w spr. minimalnych wymagań (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)".

Odpowiedź:

Intencją wnioskodawcy jest wprowadzenie wnioskowanej technologii do programu "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)" dla populacji pacjentów pediatrycznych identycznej jak dla rekombinowanych czynników IX co najmniej II generacji. Tym samym wszelkie rozbieżności względem powyższego wynikają jedynie z omyłek redakcyjnych wprowadzonych w trakcie procesu uzgodnienia programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia.

Nie wprowadzono żadnych zmian w dokumentacji HTA wynikających z w/w uwag. Wnioskodawca podjął działania mające na celu poprawę omyłek w projekcie programu lekowego dla Alprolix.

Uwagi 10) i 11)

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii w przypadku ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 4. Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)"; "analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii w przypadku oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę między prognozami (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)".

Odpowiedź:

Sposób zakupu rekombinowanych czynników IX co najmniej II generacji (do których należy również Alprolix) na potrzeby realizacji programu lekowego do którego wnioskowane jest włączenie Alprolix (przetarg centralny uwzględniający wszystkie refundowane czynniki IX

co najmniej II generacji) uniemożliwia sytuację w której droższy czynnik będzie stosowany w programie. Również przy uwzględnieniu proponowanej modyfikacji kryteriów oceny ofert w ramach tego przetargu nie będzie możliwe zastosowanie droższego czynnika rekombinowanego. Tym samym objęcie refundacją wnioskowanej technologii nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na realizację przedmiotowego programu.

Na uwagę zasługuje, że brak modyfikacji obowiązujących kryteriów przetargowych spowoduje jednakowe traktowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o standardowym okresie półtrwania oraz przedłużonym okresie półtrwania. Wprawdzie takie podejście wiązałoby się z oszczędnościami dla płatnika publicznego, ale wyłącznie w przypadku wygranej przetargu przez Alprolix (niższe zużycie przy niższym koszcie jednostkowym). W praktyce takie podejście blokowałoby dostęp chorym do leczenia z wykorzystaniem czynników krzepnięcia o przedłużonym uwalnianiu. Uwzględniając wyłącznie różnice w zalecanym dawkowaniu porównywanych interwencji można uznać w/w aspekt za niewłaściwy, nawet w sytuacji braku RCT z uwagi na charakter schorzenia.

Mając powyższe na uwadze, w ramach analizy podstawowej przeprowadzono symulację realizacji przetargu centralnego z hipotetycznym wynikiem obejmującym równocześnie oferty wnioskodawcy (Alprolix) i oferty konkurencyjnej (zwycięzcy przetargu zakończonego jako ostatniego przed momentem złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu Alprolix). Pomimo hipotetycznego i mało prawdopodobnego charakteru poczynionego założenia, odzwierciedla ono praktykę w warunkach polskich.

Jeżeli uwaga wynika z niezgodności populacji pacjentów aktualnie leczonych rekombinowanymi czynnikami IX co najmniej II generacji i populacją pacjentów zdefiniowaną w programie lekowym otrzymanym po konsultacjach z Ministerstwem Zdrowia, odpowiedź na ten aspekt przedstawiono przy odpowiedzi na uwagi 8. i 9.

Uwaga 12)

"Analiza wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 lit. a i c (niezgodność z §6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)".

Odpowiedź

W tabeli 10. raportu z analizy wpływu na budżet zawarto podsumowanie wszystkich wartości wejściowych analizy wpływu na budżet.

Jeżeli uwaga wynika z niezgodności populacji pacjentów aktualnie leczonych rekombinowanymi czynnikami IX co najmniej II generacji z populacją pacjentów zdefiniowaną w programie lekowym otrzymanym po konsultacjach z Ministerstwem Zdrowia, odpowiedź na ten aspekt przedstawiono przy odpowiedzi na uwagi 8. i 9.

Uwaga 13)

"Nie zawarto danych bibliograficznych z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację w przypadku informacji o opublikowanych wynikach przetargów w analizie ekonomicznej (niezgodność z §8. pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)".

Odpowiedź

Referencja [48], zarówno w analizie ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet, dotyczy portalu Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Przedstawiając tą referencję w tekście odnoszono się do najbardziej aktualnego, zakończonego przetargu na czynniki stanowiące komparatory dla wnioskowanej technologii (rekombinowanych czynników co najmniej II generacji) - na moment złożenia wniosku był to przetarg o numerze ZZP-156/15. Źródłowe referencje przekazane AOTMIT zawierały wyniki w/w przetargu (dokument Dz.U./S S23201/12/2015421562-2015-PL) pod pozycją [48].

Mamy nadzieję powyższe wyjaśnienia, uzupełnienia i sprostowania, uwzględniają wszystkie Państwa uwagi. W przypadku pytań, prosimy o kontakt lub spotkanie w celu dalszych ustaleń.

Z poważaniem,
dr Krzysztof Stepka

