

Załącznik 1. Odpowiedzi na uwagi zamieszczone w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 września 2017 r. (OT.4351.39.2017.AKP.4), dotyczące minimalnych wymagań dla raportu „ReFacto AF[®] (moroktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” zamieszczono poniżej.

Uwagi do analizy klinicznej (AKL):

- 1. Informacje zawarte w analizach klinicznych nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. Brak uwzględnienia wyników badania NCCT00950170.**

Odpowiedź: Dane te nie zostały uwzględnione, ponieważ nie zostały opublikowane. Mimo, iż firma Pfizer jest sponsorem wyżej wymienionego badania dane są objęte tajemnicą do czasu publikacji.

- 2. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego. AKL nie zawiera wskaźnika zapadalności dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie.**

Odpowiedź: Wskaźnik zapadalności został podany w analizie problemu decyzyjnego na stronie 26 (rozdział 3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą). Słownictwo użyte we wskazanym rozdziale odpowiada definicjom pojęć „zapadalność” i „chorobowość” znajdującym się w słowniku Międzynarodowego Stowarzyszenie Epidemiologicznego¹ oraz słownika Cochrane dostępnego w Internecie:²i może być uznane za bliskoznaczne.

- 3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowaną technologią opcjonalną dla wnioskowanej populacji docelowej (pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi).**

- a. Uwaga:** Przyjęte w analizach założenie o biorównoważności obu form moroktokogu alfa (ReFacto[®] oraz ReFacto AF[®]) powinno być poparte przedstawieniem wyników odpowiednich badań. Niewystarczające

¹ Porta M. *A dictionary of epidemiology*, International Epidemiological Association 2014, 6th Edition, <http://irea.ir/files/site1/pages/dictionary.pdf>

² <http://community.cochrane.org/glossary#letter-l>

uzasadnienie, iż biorównoważność obu form oznacza taką samą ich skuteczność i bezpieczeństwo.

W badaniu *Collins 2014* wykazano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść ReFacto AF[®] względem Advate[®], przy braku różnic dla ReFacto[®] vs Advate[®]. Wyjaśnienia wymaga informacja o czynnikach prognostycznych zawarta w streszczeniu AKL, której brak jest w rozdziale AKL przedstawiającym wyniki badania.

Odpowiedź: Założenie o biorównoważności zostało przyjęte na podstawie informacji zawartych w dokumencie EMA (*Assesment report dla leku Refacto AF, Nr 55167/2009*). W analizie nie opisywano jednak szczegółowo jego wyników, gdyż porównanie Refacto AF względem Refacto nie było jego celem. Poniżej zamieszczono szczegółowy opis danych odnośnie biorównoważności obu produktów.

W celu określenia biorównoważności produktów leczniczych ReFacto[®] oraz ReFacto AF[®], zawierających w składzie tę samą substancję czynną – moroktokog alfa – przeprowadzono badanie 305, szczegółowo opisane w dokumencie *EMA 2009*.

Uczestnikom badania podawano produkt leczniczy ReFacto[®] lub ReFacto AF[®] w dawce 50 j.m./kg (dawka ustalona w oparciu o aktywność leku określoną przez producenta).

Podczas określania parametrów farmakokinetycznych dla poszczególnych produktów leczniczych, rzeczywiste dawki leków obliczano dla danego produktu [rzeczywistej aktywności produktu leczniczego, określonej przez producenta (dla danego numeru partii) z wykorzystaniem metody substratu chromogennego, podzielonego przez współczynnik rozcieńczenia wynoszący 4] i stosowanej objętości.

Próbki osocza uczestników badania pobierano w określonych przedziałach czasowych przed i po wykonaniu infuzji, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi wytwarzania zatwierdzonymi przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) i wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa Skaz Krwotocznych i Zakrzepicy (ISTH, ang. *International Society of Thrombosis and Hemostasis*). Wszystkie oznaczenia aktywności czynnika VIII w osoczu badanych (FVIII:C, ang. ang. *factor VIII: coagulant* – czynnik FVIII: koagulant) wykonano przy użyciu metody substratu chromogennego. Pomiar FVIII:C w osoczu zostały skorygowane w stosunku do wartości początkowych i znormalizowane do dawki 50 j.m./kg. Dzięki takiemu postępowaniu, dawka każdego podanego badanego leku i wartość FVIII:C w osoczu badanych, określona została za

pomocą metody substratu chromogennego, zapewniając tym samym, że podawany uczestnikom badania czynnik VIII i wartość FVIII:C w osoczu mierzono w tych samych jednostkach.

Określone w badaniu parametry farmakokinetyczne przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1.
Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego ReFacto[®] oraz ReFacto AF[®]

Parametr*	ReFacto AF [®]	ReFacto [®]	Stosunek najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych [%]	90% CI
	Średnia (SD)	Średnia (SD)		
AUC _t [j.m.*godz./ml]	14,5 (5,2)	14,5 (4,6)	99,5	(93,8; 105,6)
AUC _∞ [j.m.*godz./ml]	15,4 (6,0)	15,6 (5,6)	98,1	(92,2; 104,3)
wartość K [(j.m./dl)/ (j.m./kg)]	2,32 (0,35)	2,30 (0,32)	100,6	(97,6; 103,6)

*AUC_t – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu od zera do ostatniego mierzalnego stężenia; AUC_∞ – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu od zera do nieskończoności; wartość K – przyrostowy stopień odzysku

Różnice między terapiami wyznaczano za pomocą stosunków średnich geometrycznych obliczanych metodą najmniejszych kwadratów. Biorównoważność leków była stwierdzana w przypadku, gdy 90% CI otrzymanego wyniku znajdowało się w przedziale 80-125%. Stosunek najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych produktu ReFacto AF[®] do ReFacto[®] wynosił dla wartości K, AUC_t oraz AUC_∞ odpowiednio 100,6%, 99,5% oraz 98,1%. Stosunki średnich geometrycznych produktu ReFacto AF[®] do ReFacto[®] mieściły się w przedziale biorównoważności 80-125%, przy przedziale ufności 90%, co potwierdziło biorównoważność produktu ReFacto AF[®] do ReFacto[®].

Podsumowując, na podstawie oceny farmakokinetycznej, w której wykazano, iż stosunki średnich geometrycznych ocenianych parametrów mieściły się w przedziale biorównoważności 80-125%, przy 90-procentowym przedziale ufności, stwierdzono biorównoważność obu form moroktokogu alfa, tzn. produktu leczniczego ReFacto[®] oraz ReFacto AF[®].

Co więcej w cytowanym dokumencie EMA wskazano, że dowody odnośnie biorównoważności obu produktów są dobre i wystarczające do jej wykazania a co więcej należy wnioskować, że produkty ReFacto AF[®] oraz ReFacto[®] mają porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa.

Różnicę w badaniu *Collins 2014* stwierdzono w odniesieniu do ryzyka wystąpienia inhibitora ogółem (ocena parametru HR). Niemniej jednak w ocenie tego samego punktu końcowego, lecz z wykorzystaniem innego parametru jakim był parametr OR/RD dla częstości występowania inhibitora, nie odnotowano istotności statystycznej różnic między grupami. Świadczy to o wysokiej niejednoznaczności otrzymanych wyników. Co najważniejsze istotnych różnic między grupami nie stwierdzono oceniając ryzyko występowania inhibitora wyłącznie o wysokim mianie (≥ 5 BU), zarówno w przypadku porównania ReFacto AF[®] oraz ReFacto[®] z Advate[®]. Ponadto, w badaniu tym, jak wskazano w analizie klinicznej, zidentyfikowano ograniczenia związane z brakiem wystarczającej informacji na temat określenia czasu ekspozycji na lek u chorych, który stanowi kluczowy warunek do prawidłowej oceny występowania inhibitora (rozdział 3.11.1.2. oraz rozdział 4).

W streszczeniu AKL została błędnie wpisana p-wartość dla ryzyka występowania inhibitora dla grupy ReFacto AF[®] względem komparatora po uwzględnieniu czynników prognostycznych (p-wartość=0,82 zamiast p=0,01). P-wartość równa 0,82 odnosi się do oceny ryzyka wystąpienia inhibitora o wysokim mianie. W rozdziale opisującym wyniki (rozdział 3.11.1.2.), podane są prawidłowe p-wartości dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. Zarówno w streszczeniu AKL jak i w rozdziale opisującym wyniki badania znajduje się zapis, iż otrzymane wyniki dla ryzyka występowania inhibitora ogółem świadczą o istotnych statystycznie różnicach na niekorzyść ReFacto AF[®]. Jednakże, jak podano powyżej, przedstawione różnice w ocenie ryzyka wystąpienia inhibitora między grupami, z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia nie są jednoznaczne i wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami na ich podstawie obarczone jest zbyt dużą niepewnością.

- b. **Uwaga:** Badanie dotyczące biorównoważności moroktokogu alfa względem oktokogu alfa (lek Advate[®]) odnosi się do innej populacji niż wnioskowana – chorzy PTP. Wnioskowanie na podstawie badań dotyczących biorównoważności jest obarczone zbyt dużą niepewnością (powołanie się na wyniki metaanalizy *Rota 2017*).

Odpowiedź: Ocena biorównoważności, zgodnie z wytycznymi EMA³, należy przeprowadzić na dorosłych zdrowych osobach (wyjątek stanowią leki, których ze względów bezpieczeństwa, podanie osobom zdrowym jest nieetyczne). Do oceny biorównoważności czynników krzepnięcia VIII EMA nie wskazała specjalnych warunków, z których wynika, iż biorównoważność substancji zależy od wcześniejszego podawania czynników krzepnięcia. Zatem uprzednie leczenie nie powinno stanowić ograniczenia co do określania parametrów farmakokinetycznych, mających na celu oznaczenie metabolizmu leku. Tym bardziej iż ocena farmakokinetyczna była przeprowadzana w badaniach na tej samej grupie chorych, w celu wyeliminowania różnic międzypersonalnych (badanie typu *cross-over*). Co więcej, wytyczne wskazują, iż ocena biorównoważności powinna zostać przeprowadzona na osobach dorosłych. Biorąc pod uwagę wnioskowaną populację, uprzednio nieleczonych chorych z hemofilią A, stanowią grupę dzieci w wieku do 3 lat (zgodnie z definicją profilaktyki pierwotnej na podstawie wytycznych klinicznych *PTHIT 2016*⁴). Z tego względu ocenę parametrów farmakokinetycznych w takiej populacji należałoby uznać za nieetyczne. Również w raportach dla innych leków we wnioskowanej populacji PUP <18. roku życia, które otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną (lek Nuwiq[®], NovoEight[®]), wnioskowano o biorównoważności na podstawie badań przeprowadzonych na uprzednio leczonych chorych (PTP).

Wyniki metaanalizy *Rota 2017*⁵ (przytoczonej przez AOTMiT) zawierającej ocenę występowania inhibitora w przypadku 7 rekombinowanych preparatów FVIII, wskazuje na brak różnic w częstości występowania inhibitora, niezależnie od analizowanego preparatu rekombinowanego. Brak różnic stwierdzono również w przypadku oceny inhibitora w wysokim mianie oraz w subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych z ciężką postacią hemofilii. Jedyne istotne statystycznie wyniki otrzymano porównując produkt Advate[®] względem Kogenate[®]/Helixate[®] w populacji chorych nieleczonych oraz minimalnie leczonych. Jednakże produkty Kogenate[®]/Helixate[®] stanowią produkty innej generacji (II generacja), które mogą różnić się pod względem bezpieczeństwa (występowania inhibitora) w porównaniu z produktami III generacji. Ogólne wnioski pochodzące z metaanalizy *Rota 2017* (brak różnic

³ European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on the investigation of bioequivalence*, London 20 January 2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

⁴ Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i in., *Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane)*, Acta Haematologica Polonica 2016, 47: 86-114

⁵ Rota M., Cortesi P. A., Steinitz-Trost K. N., i in. *Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products*, Blood Coagul Fibrinolysis 2017, Publish Ahead of Print

miedzy poszczególnymi czynnikami), prowadzą do wniosku, że nie ma wystarczających danych, aby wykazać różnice w bezpieczeństwie poszczególnych preparatów.

- c. **Uwaga:** Nieprawidłowe kryteria włączenia dla komparatora (jedynie nazwy handlowe leków). Pominięcie preparatów Kogenate[®] i Recombinate[®] oraz Nuwiq[®].

Odpowiedź: Wybór komparatora został szczegółowo uzasadniony w ramach analizy problemu decyzyjnego. Został przeprowadzony na podstawie analizy danych przetargowych dla czynników krzepnięcia w hemofilii A od początku 2016 roku. Analiza przetargów uwzględniających preparaty rekombinowanego FVIII wskazuje, iż od początku 2016 roku preparatami zamawianymi w największych ilościach, a tym samym posiadającymi największe udziały w rynku, były preparaty: NovoEight[®] oraz Advate[®]. Preparaty Kogenate[®] i Nuwiq[®] ani razu nie zostały wybrane na drodze przetargu w analizowanym okresie czasu, dlatego też nie powinny zostać uznane jako aktualna praktyka, ponieważ nie były podawane w tym czasie chorym. Powyższe informacje świadczą o tym, iż w ramach analizy klinicznej wykonano porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (zgodnie z wymogami zawartymi w treści *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preparat Recombinate[®] jest FVIII I generacji, tak więc zgodnie z zapisami w Programie lekowym, nie może stanowić komparatora dla leku ReFacto AF[®] we wnioskowanej populacji (refundacja obejmuje czynniki co najmniej II generacji). Preparat Kogenate[®] i preparat Nuwiq[®] stanowią preparaty innej generacji (II i IV generacja) niż wnioskowany preparat ReFacto AF[®] (III generacji). W związku z powyższym wykonanie porównania względem innego czynnika III generacji, stanowiącego aktualną praktykę kliniczną, wydaje się być wyborem jak najbardziej uzasadnionym.

- d. **Uwaga:** Nie przedstawiono zestawienia wyników badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i refundowanych komparatorów, co powinno mieć miejsce w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność ocenianej interwencji z refundowanymi komparatorami oraz niejednoznacznymi wynikami odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących bezpieczeństwa (odnaleziono tylko dla porównania z lekiem Advate[®]).

Odpowiedź: W ramach analizy klinicznej wykazano biorównoważność moroktokogu alfa (ReFacto AF[®] oraz ReFacto[®]) względem oktokogu alfa (Advate[®]). Przeprowadzono również

ocenę obu wybranych komparatorów rFVIII względem siebie: turoktokogu alfa (NovoEight®) i oktokogu alfa (Advate®), na podstawie której również wykazano, iż preparaty te są względem siebie biorównoważne.

Wyniki oceny biorównoważności porównywanych interwencji mogą zostać przełożone na wnioskowanie o zbliżonej skuteczności. Ten rodzaj analizy uznano za wystarczający na podstawie opinii przedstawionej w raporcie EMA z 2009 roku, w którym stwierdzenie biorównoważności było wystarczające do oceny preparatu ReFacto AF® względem preparatu ReFacto® oraz powszechnie stosowanego na rynku leku Advate® (stanowiącego jeden z wybranych komparatorów).

W analizie klinicznej w celu przedstawienia wszystkich dostępnych danych dla populacji docelowej, odnaleziono również wszystkie badania dla moroktokogu alfa i wybranych komparatorów w populacji docelowej (chorzy <18 r.ż. PUP), których wyniki przedstawiono w formie zestawienia.

- 4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej uwzględniającej wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu, charakterystykę grupy osób badanych oraz charakterystykę procedur, którym zostały poddane osoby badane.**

Odpowiedź: W rozdziale 7.6 analizy klinicznej przedstawiono w postaci tabelarycznej wszystkie informacje pochodzące z publikacji do badań włączonych do analizy, zarówno dotyczące ramion analizowanych jak i nieanalizowanych w ramach raportu dla leku ReFacto AF®. W rozdziale 3.8.1. analizy klinicznej zaprezentowano skrótową tabelaryczną charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy. Charakterystyki grup osób stosujących leki Kogenate® oraz Helixate® (które to leki nie są komparatorami) w badaniu *Collins 2014* nie zostały pominięte i znajdują się w tabeli 7.6.1.1. na stronie 175 *Analizy Klinicznej*.

Uwagi do analizy ekonomicznej (AE):

- 5. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych w populacji wskazanej we wniosku.**

Odpowiedź: Wyniki w populacji właściwej we wniosku znajdują się w Analizie ekonomicznej w miejscach:

- Tabela 26 na stronie 70, kolumna profilaktyka pierwotna:
 - zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
 - oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii; oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej
- Tabela 31 na stronie 72, kolumny BDDrFVIII z RSS, BDDrFVIII bez RSS, rFVIII zawierają wyniki analizy kosztów i konsekwencji dla chorych stosujących profilaktykę pierwotną wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi.
- Tabela 35 na stronie 79, kolumny profilaktyka pierwotna:
 - oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.
- Tabela 41. Str. 99., kolumny BDDrFVIII vs rFVIII, oszacowania cen zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero (zgodnie z art. 5, ust. 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*)

6. Przegląd analiz ekonomicznych nie spełnia kryteriów włączenia w zakresie metodyki badań, tj. nie zastosowano haseł „cost-minimisation” oraz „CMA”. Ponadto w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie uwzględniono bazy Embase.

Odpowiedź: Uwagi dotyczące przeglądu analiz ekonomicznych nie są zasadne. Przegląd analiz ekonomicznych został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT i spełnia wymagania minimalne. Wytyczne HTA AOTMiT, wytyczne EUnetHTA⁶, wytyczne CRD⁷ nie zawierają wykazu konkretnych słów kluczowych, które należałoby uwzględnić w strategii

⁶ EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model © version 3.0 (Pdf); 2016 www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx.

⁷ Centre for Reviews and Dissemination, Systematic Reviews, CRD's guidance for undertaking reviews in health care, 2008, https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf

wyszukiwania. Zastosowana strategia wyszukiwania jest wystarczająco wyczerpująca ponieważ zawiera słowa „economic” oraz „cost-effectiveness”, które umożliwiają odnalezienie analiz ekonomicznych. Ponadto, zastosowanie proponowanych haseł do wykorzystywanej strategii wyszukiwania w bazie Medline powoduje odnalezienie tylko dwóch dodatkowych abstraktów z tej bazy, nie spełniających kryteriów włączenia.

Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT 2016 w ramach przeglądu systematycznego literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii stosowanej w rozpatrywanym wskazaniu „*zalecane jest przeszukanie co najmniej baz MEDLINE poprzez PubMed oraz Biblioteki Cochrane*”. Ponadto, Wytyczne HTA AOTMiT 2016 dwukrotnie stwierdzają (w odniesieniu do identyfikacji danych wejściowych do modelu oraz użyteczności), że przegląd systematyczny powinien obejmować „*przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE*”. W związku z czym przeszukanie bazy Embase nie jest konieczne w przypadku uwzględnienia powyższych baz. W rozdziale 16.5. analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki przeszukania baz MEDLINE (poprzez PubMed), Cochrane oraz dodatkowo CEAR.

- 7. Zgodnie z przedłożonym uzgodnionym projektem programu lekowego oraz ChPL ReFacto AF „w przypadku leczenia moroktokogiem alfa ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego”. Koszt wspomnianego badania nie został uwzględniony w analizie.**

Odpowiedź: Uwaga nie jest zasadna. Czynn timerzepnięcia można oznaczać trzema metodami: testem krzepnięcia jednoetapowego, testem krzepnięcia dwuetapowego oraz testem z substratem chromogennym⁸. Dotychczas program lekowy nie zawierał zapisów precyzujących, który test należy stosować, jednak aktywność czynn timerzepnięcia VIII należy oceniać przy zastosowaniu metody chromogennej w przypadku leczenia lekami objętymi refundacją w ramach programu lekowego, np. Advate[®], NovoEight[®] czy Nuwiq[®] zgodnie z charakterystykami tych produktów. W związku z powyższym wprowadzony zapis ma prawdopodobnie na celu ugruntowanie dobrej praktyki klinicznej (stosowania właściwego typu testu) i nie spowoduje dodatkowych kosztów. **Monitorowanie pacjentów leczonych w programie lekowym leczenia hemofilii jest finansowane za pomocą rocznego ryczałtu**

⁸ Moser K., Funk D., *Chromogenic factor VIII activity assay*, American Journal of Hematology, 89(7), pp. 781-784, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23723/pdf>

za diagnostykę, który obejmuje wszystkie badania: w tym oznaczenie aktywności czynnika krzepnięcia.

8. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań:

- a. **Uwaga:** Założenie o jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie rekombinowanych czynników, nie zostało wystarczająco uzasadnione tym bardziej, że wyniki badania obserwacyjnego *Collins 2014* przedstawionego w AKL wnioskodawcy, wskazują na większe ryzyko występowania inhibitora FVIII u pacjentów przyjmujących ReFacto AF w porównaniu do pacjentów przyjmujących Advate.

Odpowiedź: Odpowiedź na niniejszą uwagę przedstawiono w odpowiedzi na punkt 3.a.

- b. **Uwaga:** Rzeczywiste koszty i udział w rynku preparatów refundowanych w ramach programu lekowego mogą być więc inne niż przyjęte w analizie podstawowej i bliższe wartościom przyjętym w analizie wrażliwości.

Odpowiedź:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

9. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzonych wartości oraz dowolnego powiązania pomiędzy tymi wartościami w szczególności ceny wnioskowanej technologii. W załączonym dokumencie elektronicznym nie działa część makr, istnieją niepoprawne odwołania do komórek w arkuszu „Analiza kosztów”, m.in. komórka E100 oraz „Jakość życia” (m.in. komórka H14). Ponadto wprowadzenie wartości zerowych dla cen leku ReFacto AF w wariancie bez RSS nie powoduje zmiany wyniku końcowego w arkuszu „wyniki_AE”.

Odpowiedź: Uwagi Agencji nie są zasadne. Załączony dokument elektroniczny zawiera wszystkie funkcjonalności umożliwiające przeprowadzenie i modyfikację kalkulacji zgodnie z

zapisami Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań. Uwagi umieszczone w piśmie OT.4351.39.217.AKP.4 odnoszą się do przypadkowych, nie biorących udziału w obliczeniach komórek, co można sprawdzić wykorzystując opcję „śledź zależności” znajdującą się w arkuszu kalkulacyjnym Excel. W odniesieniu do poszczególnych uwag AOTMiT:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

10. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności. Dla parametru horyzont czasowy nie uzasadniono przyjęcia wartości skrajnych

[REDACTED]

Odpowiedź:

[REDACTED]

Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA):

11. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji.

Odpowiedź: Odpowiednie zmiany do analizy wpływu na budżet zostały wprowadzone. W dokumencie BIA w wersji 1.1. oszacowania wymagane do spełnienia zgodności z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* znajdują się w:

- Tabela 3, str. 21: [REDACTED]
- Tabela 7. str. 26: Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną, przy założeniu że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją
- Rozdział 3.1., str. 47: oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.
- Tabela 24., str. 49, Tabela 25., str. 50:
 - ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
 - ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
 - oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z

wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;

- o minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;

Ponadto dokument został uzupełniony o Tabelę 31 na stronie 65 oraz Tabelę 32 na stronie 68 zawierające wyniki analizy wrażliwości BIA w populacji wnioskowanej, oraz tabelę 41. na stronie 97, zawierającą prognozę liczby opakowań leku ReFacto AF[®] dostarczonych na rynek w kolejnych latach refundacji w przypadku objęcia refundacją.

12. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań:

- a. **Uwaga:** Na podstawie założenia o jednakowej skuteczności i bezpieczeństwie wszystkich rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII przyjęto brak kosztów różnicujących stosowanie interwencji i komparatora (poza ich ceną), natomiast zgodnie z przedłożonym uzgodnionym projektem programu lekowego oraz ChPL ReFacto AF w przypadku leczenia moroktokogiem alfa ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogennego”. Koszt wspomnianego badania nie został uwzględniony w analizie.

Odpowiedź: Odpowiedź na niniejszą uwagę przedstawiono w odpowiedzi na punkt 7.

- b. **Uwaga:** [Redacted]

Odpowiedź: [Redacted]

- c. **Uwaga:** [Redacted]

[Redacted text block]

Odpowiedź: [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

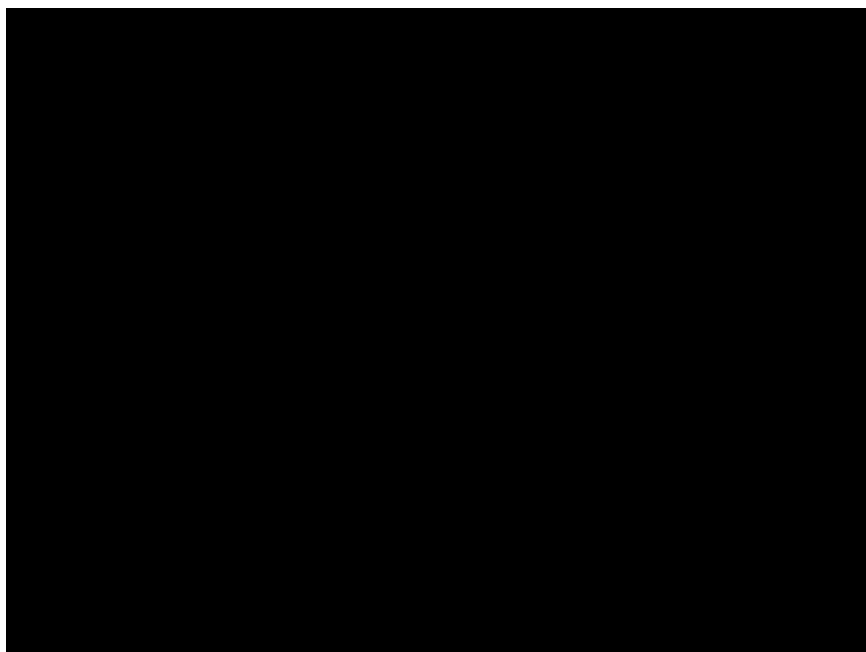
Odpowiedź: [Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedź: [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Odnosnie aktualizacji analiz względem nowego obwieszczenia MZ chcielibyśmy zaznaczyć, że złożone analizy spełniają wymóg aktualności na dzień złożenia wniosku. Wszystkie ceny urzędowe oraz limity finansowania, a także lista czynników krzepnięcia krwi, objętych refundacją na dzień złożenia wniosku zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego od dnia 1 maja 2017 roku, a więc aktualnego na dzień złożenia wniosku dla leku Refacto AF®.