



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.39.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego ReFacto AF (Moroktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Anna Pieczonka

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego ReFacto AF (Moroktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisomnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

dotyczącego:

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

¹ 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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016, poz. 1793 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016, poz. 1793 z późn. zm.)

⁴ 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 pożyciu⁵:

~~nie zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.);

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), tj.:

X 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 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.

Przedstawiciel firmy Pfizer Polska Sp. z o. o .

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 23 listopada 2017

Anna Piecowlak

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.6 (tab. 16, str. 31) Rozdział 4.1.1. (tab. 17, str. 33) Rozdz. 11, str. 73</p>	<p>Uwaga: W związku z brakiem dowodów naukowych porównujących ReFacto AF z wybranymi komparatorami w populacji docelowej (PUP), w opinii analityków Agencji do analizy powinny zostać włączone doniesienia naukowe także dla innych rFVIII, co najmniej drugiej generacji, które znajdują się na liście refundacyjnej, na co zwrócono uwagę w piśmie nr OT.4351.39.2017.AKP.4 w sprawie minimalnych wymagań. Należy zwrócić uwagę na niejednolite podejście w analizach wnioskodawcy do istnienia bądź braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między produktami biorównoważnymi</p> <p>Uwaga: W analizie klinicznej wnioskodawca uwzględnił preparaty Advate (octocog alfa) i NovoEight, które zgodnie z danymi Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia są najczęściej zamawianymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII od początku 2016 r. Oba są preparatami III generacji (podobnie jak Refacto AF). W opinii analityków Agencji do analiz powinny zostać włączone doniesienia naukowe także dla innych rFVIII co najmniej II generacji, które znajdują się na liście refundacyjnej.</p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Zapis ten jednoznacznie wskazuje, iż wybór komparatora dla leku ReFacto AF[®] jest zasadny. Wybór komparatora został przeprowadzony na podstawie analizy danych przetargowych dla czynników krzepnięcia w hemofilii A od początku 2016 roku. Wyniki przetargów czynników krzepnięcia stanowią jedyną formę zapewnienia FVIII chorem. 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[®]. <u>Preparaty Kogenate[®] i Nuwig[®] 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 chorem.</u> 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), a wybór komparatora przeprowadzono zgodnie z najnowszymi wytycznymi AOTMiT.</p> <p>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.</p> <p><u>Wyniki oceny biorównoważności porównywanych interwencji mogą zostać przełożone na wnioskowanie o zbliżonej skuteczności.</u> 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). Ocena biorównoważności preparatów stanowiła również podstawę do przyjęcia braku różnic dla preparatów ReFacto[®] oraz ReFacto AF[®], pozytywnie zaopiniowanego przez EMA.</p> <p>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</p>

PK

	<p>wyniki przedstawiono w formie zestawienia. Ponadto, na podstawie przeprowadzonego przeglądu w analizie klinicznej, wiadomym było, że możliwe byłoby przeprowadzenie jedynie zestawienia wyników z badań jednoramiennych, które nie stanowi wiarygodnego źródła wyników do wnioskowania na temat skuteczności leku ReFacto® vs lek Nuwiq®.</p> <p><u>Podsumowując: z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność moroktokogu alfa względem wybranych komparatorów główne wnioski oparto o ocenę biorównoważności preparatów, która wg EMA stanowi wystarczające dane, pozwalające na porównanie skuteczności preparatów FVIII. Należy podkreślić, że rodzaj dostępnych dowodów naukowych wynika z charakteru Hemofilii A, która jest chorobą rzadką.</u></p>
<p>Rozdział 4.1.1. (tab. 17, str. 34)</p>	<p>Uwaga: Badania oceniające biorównoważność leków przeprowadzone były w populacji wcześniej leczonej (PTP), a więc niezgodnej z wnioskowaną.</p> <p>Odpowiedź: Ocenę biorównoważności, zgodnie z wytycznymi EMA⁶, należy przeprowadzić na dorosłych zdrowych osobach (wyjątek stanowią leki, których podanie ze względów bezpieczeństwa 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 międzypersonicznych (badanie typu cross-over). Co więcej, wytyczne wskazują, iż ocena biorównoważności powinna zostać przeprowadzona na osobach dorosłych. Biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowaną populację - uprzednio nieleczeni chorzy z hemofilią A - stanowią dzieci w wieku do 3 lat (zgodnie z definicją profilaktyki pierwotnej na podstawie wytycznych klinicznych PTHiT 2016⁷). Z tego względu ocenę parametrów farmakokinetycznych w takiej populacji należałoby uznać za nieetyczną.</p> <p>Należy podkreślić, że w raportach dla innych leków we wnioskowanej populacji PUP <18. roku życia, które otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną (lek Nuwiq®, NovoEight®), o biorównoważności wnioskowano na podstawie badań przeprowadzonych na uprzednio leczonych chorych (PTP).</p>
<p>Rozdział 4.1.4. (str. 40) Rozdział 4.3 (str. 48)</p>	<p>Uwaga: W przypadku porównywania leków z grupy rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII minimum II generacji, w oparciu o badania oceniające ich biorównoważność zasadne jest przyjęcie założenia o ich porównywalnej skuteczności, jednocześnie nie jest zasadnym założenie o ich porównywalnym bezpieczeństwie.</p> <p>Uwaga: Także autorzy metaanalizy Rota 2017 wskazują na potrzebę przeprowadzenia większej liczby badań porównawczych, gdyż według nich na podstawie dostępnych obecnie danych nie jest możliwe wskazanie ewentualnych różnic w bezpieczeństwie stosowania poszczególnych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII.</p> <p>Odpowiedź: Analitycy Agencji zwracają uwagę, iż preparaty różnych generacji względem siebie mogą różnić się pod względem bezpieczeństwa, którego nie można określić jednoznacznie na podstawie oceny biorównoważności.</p> <p><u>Natomiast wyniki opracowań wtórnych nie wskazują na istnienie różnic dotyczących bezpieczeństwa leków względem siebie.</u></p> <p>Ponadto zwracamy uwagę, że w ramach analizy klinicznej ocenę</p>

⁶ 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

⁷ 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

	<p>bezpieczeństwa w zakresie występowania inhibitora FVIII u chorych stosujących produkt ReFacto AF[®] vs produkt Advate[®] przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego (wyniki analizy o najwyższej jakości).</p>
Rozdział 13, (str. 82)	<p>Uwaga: Nie wykonano zestawienia tabelarycznego danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora.</p> <p>Odpowiedź: W analizie klinicznej w celu przedstawienia wszystkich dostępnych danych dla populacji docelowej, odnaleziono wszystkie badania dla moroktokogu alfa i wybranych komparatorów w populacji docelowej (chorzy <18 r.ż. PUP), których wyniki przedstawiono w formie zestawienia (rozdział 3.11.1 analizy klinicznej).</p>
Rozdział 12 (tab. 50, str. 77) Rozdział 13 (str. 82)	<p>Uwaga: AKL / APD nie zawiera wskaźnika zapadalności dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie.</p> <p>Odpowiedź: Wskaźnik zapadalności został podany w analizie problemu decyzyjnego na stronie 26 (rozdział 3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą): <i>„W literaturze przedmiotu wskazuje się, że hemofilia A zaliczana jest do chorób rzadkich i jest diagnozowana na świecie u 1 na 5 000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii w Polsce została oszacowana na 1 na 12 300 mieszkańców ogółem.”</i></p>
Rozdział 5.1.2. (str. 52)	<p>Uwaga: Program lekowy zakłada również, że w przypadku leczenia moroktokogiem alfa przy ocenie aktywności czynnika krzepnięcia VIII należy stosować metodę z użyciem substratu chromogenego. Nie zostało to jednak uwzględnione w ocenie wnioskodawcy.</p> <p>Odpowiedź: Diagnostyka w programie lekowym jest rozliczana na podstawie ryczaftu, a zatem zastosowanie metody z użyciem substratu chromogenego nie spowoduje dodatkowych wydatków płatnika publicznego. Oznaczenie aktywności czynników krzepnięcia poza programem może być wykonane w ramach badania przeprowadzonego w warunkach ambulatoryjnych zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 62/2016/DSOZ ocena aktywności czynnika krzepnięcia VIII (ICD-9 G33) jest procedurą zachowawczą zaklasyfikowaną jako W2 Badania dodatkowe – grupa 1. Zarządzenie nie precyzuje jaką metodą powinien być wykonany test, a zatem może to być zarówno test jednoetapowy, dwuetapowy jak i test z użyciem metody substratu chromogenego. W każdym jednak z tych przypadków koszt poniesiony przez płatnika publicznego będzie jednakowy i nieduży (badanie z grupy W2 można rozliczyć jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu za ok. 65 PLN). W związku z powyższym przyjęte założenia są zasadne. Dotychczas program lekowy nie zawierał zapisów precyzujących, który test należy stosować, jednak <u>aktywność czynnika krzepnięcia 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.</u> W związku z powyższym wprowadzony zapis ma prawdopodobnie na celu ugruntowanie dobrej praktyki klinicznej (stosowania właściwego typu testu) i nie spowoduje dodatkowych kosztów.</p>
Rozdział 5.3. (tab. 32, str. 54) oraz Rozdział 5.4 (str. 57)	<p>Uwaga: Populacja w AE nie jest zgodna z populacją określoną w uzgodnionym programie lekowym, aczkolwiek możliwe było wyodrębnienie wyników CMA dla pacjentów do 18 r.ż.</p> <p>Uwaga: Do głównych ograniczeń analizy należy zaliczyć niezgodność założeń modelu z proponowaną we wnioskowanym programie lekowym populacją docelową, a co za tym idzie również wybranych komparatorów.</p> <p>Odpowiedź: W czasie konsultacji programu lekowego zmianie uległy kryteria włączenia do programu lekowego. Pierwotny program lekowy zakładał leczenie pacjentów do 26 r.ż. natomiast po zmianach uwzględniono wyłącznie populację do 18 r.ż. Przedstawiony Agencji raport zawiera wyniki AE dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacji dzieci; • Populacji dorosłych do 26 r.ż.;

	<ul style="list-style-type: none"> • Populacji dzieci i dorosłych do 26 r.ż. <p>Raport oraz konstrukcja modelu odpowiadały więc populacji określonej w uzgodnionym programie lekowym, na co wskazuje również stwierdzenie analityków Agencji zawarte w AWA o możliwości wyodrębnienia wyników CMA dla pacjentów do 18 r.ż.</p>
Rozdział 6.3. (tab. 40, str. 63)	<p>Uwaga: Założenia dotyczące stopniowego przejmowania rynku rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII zostały oparte na publikacji Collins 2014, analizującej rynek leków w Wielkiej Brytanii. Biorąc pod uwagę polskie przepisy regulujące zakup czynników krzepnięcia (centralne przetargi) w opinii analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę założenie nie zostało dobrze uzasadnione, gdyż w przypadku wygrania przetargu lek przejmuje cały rynek. Obecnie ogłoszony przetarg (dn. 24.10.2017) zakłada, że zamówienie będzie obowiązywać do końca 2019 roku. Zatem w przypadku wygranej dany produkt leczniczy będzie miał w tym okresie wyłączność rynkową.</p> <p>Odpowiedź: W interpretacji Agencji nie wzięto pod uwagę, takich możliwości jak istnienie zapasów czynników krzepnięcia, wybór ofert kilku producentów w przetargu (np. w sytuacji, gdy żadna oferta pojedynczego producenta nie pokrywa w całości zapotrzebowania na czynnik lub w przypadku gdy przetarg zawiera dwie lub więcej części), czy rozpisanie dodatkowych przetargów. Istnieje wiele prawdopodobnych scenariuszy, które mogą wystąpić w horyzoncie BIA i będą miały wpływ na zmianę sytuacji rynkowej. W kontekście powyższych rozważań uwzględnienie w BIA udziału ReFacto AF[®] na poziomie 80% jest rozwiązaniem realistycznym. Ponadto w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym lek ReFacto AF[®] przejmuje cały rynek.</p>
* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.	

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁸

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.

⁸ 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.)

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.