

Pan dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Wnioskodawca
Roche Polska Sp. z o. o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa

Warszawa, dnia 26 października 2023 r.

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego: Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, rozt. do wstrzyk., 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756; Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, rozt. do wstrzyk., 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442; Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, rozt. do wstrzyk., 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534; Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, rozt. do wstrzyk., 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763; w ramach programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.

Znak sprawy: PLR.4500.1416.2023, PLR.4500.1417.2023, PLR.4500.1418.2023, PLR.4500.1419.2023.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 20 października 2023 roku, znak OT.423.1.40.2023.2.MR w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Hemlibra (emicizumab), 30 g/ml, rozt. do wstrzyk., 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004756;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, rozt. do wstrzyk., 1 fiol. 0,4 ml, GTIN: 07613326004442;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, rozt. do wstrzyk., 1 fiol. 0,7 ml, GTIN: 07613326004534;
- Hemlibra (emicizumab), 150 g/ml, rozt. do wstrzyk., 1 fiol. 1 ml, GTIN: 07613326004763;

w ramach programu lekowego B.15. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku,

środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r. poz. 74 z późn. zm.) Roche Polska Sp. z o.o. będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA

Jednocześnie, Wnioskodawca przedstawia poniżej wyjaśnienia do uwag zawartych w piśmie Agencji.

I. Uwagi do całości analiz:

Ad. 1

„W ramach APD posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (uwzględnione zostało Obwieszczenie MZ z dnia 30.04.2019 r., a dostępne było Obwieszczenie MZ z dnia 20.06.2023 r.).

W analizie racjonalizacyjnej posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku komunikatem DGL (uwzględniającym dane za styczeń-kwiecień 2023 r.), podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępny był komunikat DGL z dnia 01.08.2023 r. uwzględniający dane za styczeń–maj 2023 r.

Dodatkowo w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) oraz analizy klinicznej (AKL) posługiwano się nieaktualną na dzień złożenia wniosku charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Hemlibra, co poskutkowało błędnie przedstawionym wskazaniem rejestracyjnym (na stronie EMA dostępny był dokument, który był aktualizowany 07.05.2023 r.).”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Raporty w wersjach 1.1 zawierają aktualne na dzień złożenia wniosku: Obwieszczenie MZ z dnia 20.06.2023 r., komunikat DGL z dnia 01.08.2023 r. oraz ChPL Hemlibra®.

II. W ramach analizy klinicznej:

Ad. 1

„Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie uzasadniono wyboru komparatora. W analizie klinicznej wybór komparatorów należy dokonać w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną z uwzględnieniem technologii medycznych obecnie finansowanych ze środków publicznych.

Dodatkowo Agencja informuje, iż w jej opinii Wnioskodawca nieprawidłowo dokonał wyboru komparatora. „Brak profilaktyki krwawień” nie można uznać za komparator u pacjentów z ciężką hemofilią A (u dzieci z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia), którzy obecnie w ramach programu lekowego B.15 mają dostęp do profilaktyki krwawień czynnikiem VIII. Natomiast dla pacjentów, u których występuje trudny dostęp dożylny definiowany jako konieczność usunięcia drugiego portu bądź brak możliwości założenia portu, nawet jeśli nie występowały u nich wcześniej krwawienia dostawowe lub występują co najmniej trzy krwawienia rocznie pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki czynnikiem VIII, za komparator należy uznać najlepszą możliwą (jednak nieoptymalną) terapię za pomocą rekombinowanego

czynnika VIII w postaci m.in.: leczenia profilaktycznego, leczenia epizodycznego i profilaktyki spersonalizowanej.”

Odpowiedź:

Populacja docelowa została szczegółowo [REDACTED]

Populacja docelowa, w której będzie stosowany emicizumab obejmuje wyselekcjonowaną grupę chorych, u których stosowanie czynnika VIII nie jest możliwe lub klinicznie wskazane.

Profilaktykę u najmłodszych dzieci wprowadza się dopiero po 1 r.ż., przy czym jest ona podawana znacznie rzadziej niż w standardowym schemacie, tym samym nie stanowi pełnego zabezpieczenia, co wynika z wysokiego ryzyka wytworzenia inhibitora, pogarszającego stan kliniczny pacjenta. Populacja dzieci w wieku do 1 r.ż. nie jest w ogóle zabezpieczona profilaktyką, zaś u tych pacjentów istnieje znacząco większe ryzyko krwawienia do OUN.

Biorąc pod uwagę kryterium trudnego dostępu do żył należy podkreślić, że nie ma innej technologii medycznej w formie podskórnej, która mogłaby być u tych pacjentów zastosowana. Częste podawanie produktów dożylnych (ok. 180 podań w roku) prowadzi do niszczenia naczyń i uniemożliwia dalszą terapię. U części pacjentów zakładane są porty naczyniowe, które często ulegają zakażeniom i w trybie natychmiastowym muszą być usuwane, odbierając pacjentom jedyną drogę podania leku i przerywając terapię. Jednocześnie, każda taka sytuacja wiąże się z hospitalizacją i zabiegiem operacyjnym, zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia.

Istnieje również grupa pacjentów, która pomimo stosowania pełnej profilaktyki czynnikiem VIII nadal krwawi, co prowadzi do upośledzenia układu ruchu i inwalidztwa. Niemniej jednak, w tym przypadku nie można uznać czynnika VIII za komparator z uwagi na brak spełnienia celu terapii.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] **W związku z powyższym porównanie emicizumabu vs brak profilaktyki krwawień najlepiej przybliży względny efekt emicizumabu w porównaniu z alternatywną opcją terapeutyczną we wnioskowanej populacji.**

Fakt podawania czynników VIII we wnioskowanej populacji chorych pomimo braku korzyści terapeutycznych z nich wynikających został odzwierciedlony w Analizie wpływu na budżet poprzez określenie aktualnych wydatków płatnika ponoszonych na ten właśnie sposób postępowania terapeutycznego.

Populacja

Ad. 2

„Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny przeprowadzono wyłącznie w bazie medycznej Medline. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku podstawowymi bazami do poszukiwania badań pierwotnych są bazy: MEDLINE; EMBASE oraz Biblioteka Cochrane.”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Raport AKL w wersji 1.1 zawiera przegląd systematyczny przeprowadzony we wszystkich trzech bazach medycznych, tj. MEDLINE, EMBASE i Cochrane.

Ad. 3

„Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Raport AKL w wersji 1.1 zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy (Rozdział 3.6.1.).

Ad. 4

„Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, spełnia kryterium zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W tabeli 1 AKL zdefiniowano populację docelową jako m.in.: „(...) każde dziecko z rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A do 2 roku życia, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.” Podczas gdy moduł 1.4. uzgodnionego programu lekowego brzmi: „Zapewnienie emicizumabu dla dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 2. roku życia, z ciężką postacią hemofilii A, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego.”. Tym samym dla wnioskowanej subpopulacji pacjentów poniżej 2 r.ż. brak jest kryterium rozpoczęcia profilaktyki czynnikiem VIII w odpowiednim czasie.”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Raport AKL w wersji 1.1 zawiera opis populacji zgodny z uzgodnionym programem lekowym.

Ad. 5

„Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Raport AKL w wersji 1.1 zawiera opis selekcji badań. Diagram PRISMA znajduje się w rozdziale 3.6, a powody wykluczenia pełnych tekstów w Rozdziale 21.1.

Ad. 6

„Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach charakterystyki badań włączonych do analizy Wnioskodawcy nie przedstawiono ocenianych punktów końcowych w postaci tabelarycznej.”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Raport AKL w wersji 1.1 zawiera punkty końcowe oceniane w każdym badaniu i uwzględnione w analizie (Rozdział 13.5).

Ad. 7

„Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Raport AKL w wersji 1.1 zawiera informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (Rozdział 9).

III. W ramach analizy ekonomicznej:

Ad. 1

„Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie oszacowano wyników zdrowotnych dla technologii opcjonalnej. W ramach AE przedstawiono wynik względny w postaci współczynnika ryzyka (RR, ang. relative risk), który nie został określony na podstawie załączonej do wniosku refundacyjnego AKL.”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Analiza ekonomiczna w wersji 1.1 zawiera informacje na temat wyników zdrowotnych dla technologii opcjonalnej, którą jest brak profilaktyki krwawień (Rozdział 7 i Rozdział 8).

Ad. 2

„Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera analizę wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AE wskazano, iż przeprowadzono analizę wrażliwości, jednak nie przedstawiono zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, ich uzasadnienia oraz odpowiednich wyników.”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Analiza ekonomiczna w wersji 1.1 zawiera analizę wrażliwości wraz z przedstawieniem zakresów zmienności testowanych wartości parametrów (Rozdział 9).

Ad. 3

„Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i

kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)."

Odpowiedź:

Dokument elektroniczny z wynikami Analizy ekonomicznej został dołączony do analiz.

Ad. 4

„Jeżeli horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5 ust. 5 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Uwzględniony w AE horyzont czasowy przekracza 1 rok i jednocześnie nie przeprowadzono dyskontowania."

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Analiza ekonomiczna w wersji 1.1 zawiera kalkulacje uwzględniające dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych.

Ad. 5

„Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera: 1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii; 2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W świetle uwag dotyczących błędnie wskazanego komparatora, nie przedstawiono obliczeń związanych z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy."

Odpowiedź:

W opinii Wnioskodawcy okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą z uwagi na brak istnienia innej technologii medycznej refundowanej w danym wskazaniu. W przypadku gdy nie ma takiej technologii, wówczas art. 13 ust. 3 nie będzie miał zastosowania.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet:

Ad. 1

„Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Oszacowanie rocznej liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, nie uwzględnia pacjentów bez inhibitorów czynnika VIII,

u których występuje umiarkowana postać choroby (FVIII \geq 1% i \leq 5%) z ciężkim fenotypem krwotocznym [ChPL Hemlibra].”

Odpowiedź:

Powyższe uwagi zostały wprowadzone do analiz. Analiza wpływu na budżet w wersji 1.1 zawiera kalkulacje rocznej liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Ad. 2

„Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Dokument elektroniczny z wynikami Analizy wpływu na budżet został dołączony do analiz.

V. W ramach analizy racjonalizacyjnej:

Ad. 1

„Analiza racjonalizacyjna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte i art. 26 pkt 2 lit. j ustawy, nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Dokument elektroniczny z wynikami Analizy wpływu na budżet został dołączony do analiz.

VI. W ramach wskazania źródeł danych:

Ad. 1

„Analizy, o których mowa w § 1, zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Agencja prosi o przekazanie danych NCK uwzględnionych w analizach celem weryfikacji.

Ponadto nie przedstawiono imion i nazwisk ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym, którego wyniki uznano za potwierdzenie przyjętego w ramach analizy wpływu na budżet horyzontu czasowego.

Dodatkowo należy wskazać, że w szeregu miejscach analiz występuje komunikat „Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania”.

Odpowiedź:

Dane NCK zostały przekazane wraz z modelem ekonomicznym w postaci dokumentu elektronicznego, który stanowi integralną część raportu.

Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych zostało przeprowadzone przez niezależną firmę badawczą, nazwiska ekspertów zostały zatem wyłączone z jawności.

Uwaga dotycząca pojawiającego się komunikatu „Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania” została skorygowana w analizach. Komunikat nie będzie się już pojawiać.

Z poważaniem,