

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

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4351.26.2017
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Alprolix (eftrenonakog 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 AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie 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:**

Krzysztof Stepka .....

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

.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

<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. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- 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 wiązą 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.

.....

.....

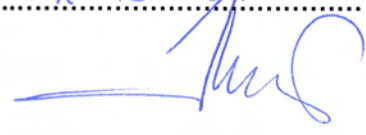
.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** 02.11.2017 .....

KRZYSZTOF STEPKA  


<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 13 p. 3.1.2	<p>Dotyczy fragmentu: "nie przedstawiono mechanizmów ryzyka"</p> <p><b>Odpowiedź:</b> We wniosku nie przedstawiono mechanizmu ryzyka, ponieważ zawarty jest częściowo w programie lekowym, który zapewnia zapewnienie dostępności leku u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego a także wymóg leczenia pacjenta w przypadku wystąpienia inhibitora.</p>
Str. 17 p. 3.4.1	<p>Dotyczy fragmentu opisu brytyjskich wytycznych: "[...] u pacjentów poniżej 12 r.ż. czas półtrwania EHL-FIX może być krótszy niż u młodzieży i dorosłych.</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Uzupełnienie: okres półtrwania u pacjentów w tej grupie wiekowej jest/może być krótszy dla wszystkich czynników krzepnięcia, przy czym proporcjonalnie rekombinowany czynnik o przedłużonym uwalnianiu będzie mieć dłuższy czas półtrwania w stosunku do czynników konwencjonalnych.</p>
Str. 23 p. 4.1.1	<p>Dotyczy fragmentu: „dawkowanie produktu leczniczego Alprolix zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, nie odpowiada w pełni dawkowaniu opisanemu w ChPL, które jest podstawą określania kryteriów włączenia interwencji w wyszukiwaniu przeprowadzonym przez wnioskodawcę”.</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Dawkowanie w programie lekowym jest zgodne z ChPL leku Alprolix W ChPL leku Alprolix w p. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania w podpunkcie <i>Profilaktyka</i> odnoszącym się do wszystkich populacji podano zarówno dawkowanie jak i częstotliwość podawania: 50 IU/kg mc. co tydzień lub 100 IU/kg mc. co 10 dni, przy czym dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Takie samo dawkowanie występuje w programie lekowym. Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p> <p>W ChPL Alprolix przedstawiono informację, że w przypadku niewielkich zabiegów chirurgicznych z ekstrakcją zęba włącznie (do której to grupy analitycy Agencji zaliczyli również założenie centralnego dostępu żylnego) wymagany poziom (a nie dawka) rFIXFc powinien wynosić 30-60 IU/dl. Dawkowanie odnosi się do przypadku konieczności założenia centralnego dostępu żylnego. Obliczenie wymaganej dawki rFIXFc natomiast opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika IX na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika IX w osoczu o 1% normalnej aktywności (IU/dl) – co oznacza, że podanie 30-60 IU rFIXFc na kg m.c. pacjenta pozwoli na osiągnięcie</p>

	<p>wymaganego zgodnie z ChPL Alprolix poziomu rFIXFc w przedziale 30-60 IU/dl. Oczywiście należy mieć na uwadze, że ilość leku wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależniać od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów i brać pod uwagę wartość odzysku leku, jednak na podstawie wyżej opisanego i przedstawionego w ChPL empirycznego założenia pozwalającego na obliczenie wymaganej dawki można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że w przypadku niewielkich zabiegów chirurgicznych podanie wskazanej w programie lekowym dawki 30-60 IU rFIXFc na kg m.c pozwoli na osiągnięcie zalecanego w ChPL Alprolix poziomu rFIXFc w przedziale 30-60 IU/dl, co oznacza, że uwzględnione w wyszukiwaniu kryteria włączenia dotyczące dawkowania były zbieżne z kryteriami opisanymi w ramach programu lekowego.</p>
<p>Str. 35 p. 4.1.4</p>	<p>Dotyczy fragmentu: "w analizie klinicznej brakuje danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią B"</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eftrenonakogu alfa u pacjentów z wcześniej nieleczoną hemofilią B stanowi pewne ograniczenie analizy klinicznej, jednak należy mieć na uwadze, że nie ma powyższego wymogu przy rejestracji leku.</p>
<p>Str. 36 p. 4.1.4</p>	<p>Dotyczy fragmentu: "brak badań oceniających efektywność kliniczną analizowanej interwencji eftrenonakogu alfa w populacji kobiet do 18 r.ż. z ciężką hemofilią B"</p> <p>Nie są nam znane przypadki występowania <u>ciężkiej</u> hemofilii u kobiet.</p>
<p>Str.39 p. 4.1.4</p>	<p>Dotyczy fragmentu: „według analityków Agencji niektóre z badań włączonych do przeglądu nie powinny być uwzględnione”.</p> <p><b>Odpowiedź:</b> ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną analizowanej interwencji i wybranego komparatora oraz brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów w pełni spełniających wszystkie kryteria włączenia zgodnie z proponowanym programem lekowym zdecydowano o uwzględnieniu wszystkich badań dotyczących analizowanej interwencji jeśli analizowana w ramach tych badań populacja chociaż częściowo pokrywała się z kryteriami włączenia przedstawionymi w ramach programu lekowego (stąd uwzględnienie badań przeprowadzonych w populacjach mieszanych pacjentów – dzieci i dorosłych lub gdy wiek pacjentów nie był podany), biorąc pod uwagę fakt, że badania te stanowią źródło danych m.in. o bezpieczeństwie analizowanych opcji terapeutycznych w ramach realnej praktyki klinicznej, a szczegółowa analiza bezpieczeństwa jest konieczna w przypadku innowacyjnych produktów takich jak właśnie rekombinowane czynniki krzepnięcia o przedłużonym uwalnianiu. Podobne podejście (uwzględnienie populacji mieszanej pacjentów dzieci i dorosłych) zostało zastosowane już podczas analizy efektywności klinicznej innego</p>

	rekombinowanego czynnika krzepnięcia o przedłużonym uwalnianiu – efmoroktokog alfa (Elocta).
Str. 53 p. 4.3	<p>Dotyczy fragmentu: „w ramach przeglądu nie zidentyfikowano badania, które pozwalałoby na porównanie bezpośrednio lub pośrednio efenonakogu alfa z nonakogiem alfa. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono żadnego badania dotyczącego eftrenonakogu alfa lub nonakogu alfa, które odpowiadałoby populacji dzieci z ciężką postacią hemofilii B, nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych osoczopochodnymi czynnikami krzepnięcia, u których czynnik IX krzepnięcia byłby stosowany w ramach profilaktyki pierwotnej lub założenia centralnego dostępu dożylnego w ramach profilaktyki pierwotnej.</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Należy zaznaczyć, że przedstawione w analizie klinicznej dane pochodzą z jedynych dostępnych i najbardziej odpowiadających kryteriom włączenia badań, jakie udało się zidentyfikować. Do tej pory nie opublikowano wyników żadnego badania, które byłoby przeprowadzone w populacji pacjentów spełniającej wszystkie kryteria włączenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, a więc przedstawione w AK badania stanowią najlepsze dostępne źródła danych dotyczących analizowanego problemu. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu B-LONG KIDS, ze wszystkich 30 uczestników, tylko 3 pacjentów przed rozpoczęciem udziału w badaniu otrzymywało osoczopochodne czynniki krzepnięcia IX, reszta pacjentów stosowała rekombinowane czynniki krzepnięcia IX.</p>
Tabela 37, str. 59,	<p>Dotyczy: „Dawkowanie wnioskowanej technologii przedstawione w AE wnioskodawcy różni się od dawkowania we wnioskowanym programie lekowym ...”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> dawkowanie wszystkich interwencji w AE określono na podstawie opisu programu lekowego (opisano jako „profilaktyka okołozabiegowa”). Na uwagę zasługuje, że w analizie podstawowej uwzględniono brak tej profilaktyki wśród dzieci poniżej 12 roku życia (parametr „Roczna częstotliwość profilaktyki okołozabiegowej” równy 0 zgodnie z wynikami badania Kids B-LONG). Nie ma więc on wpływu na wyniki i wnioski AE.</p>
Tabela 37, str. 60,	<p>Dotyczy: „W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego źródła zestawu użyteczności ...”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych przygotowanego na zlecenie wnioskodawcy (analiza kliniczna) oraz przeglądu lorio i wsp. (Value in Health. 2015; 18(7): A660; referencja 53 AE) ustalono, że porównywane interwencje mogą różnić się częstotliwością występowania krwawień. W AE wykorzystano więc jedyne źródło informacji raportujące wagi użyteczności odnoszące się do epizodów krwawień wśród chorych na hemofilię.</p>

Str. 69, 71	<p>Dotyczy modyfikacji kryteriów przetargowych, w tym stwierdzenia „(...) należy podkreślić, iż powyższe założenie (dotycząc dodatkowego kryterium przetargowego, przyp. au.) przyjęto arbitralnie i nie zostało skomentowane w analizie wnioskodawcy”</p> <p><b>Odpowiedź:</b> uwzględnienie takich samych kryteriów przetargowych dla czynników o standardowym okresie półtrwania (nonakog alfa) i czynników o przedłużonym okresie półtrwania (Alprolix) zakłada wymiennosc obydwu interwencji bez różnicy w dawkowaniu (1 IU nonakog alfa = 1 IU eftrenonakog alfa). Zarejestrowany schemat dawkowania wnioskowanej technologii, wyniki przeglądu systematycznego (Analizy klinicznej), wyniki przeglądu Iorio i wsp. (referencja 53 BIA) wskazują, że dawkowania porównywanych interwencji jest istotnie różne nawet przy pominięciu dodatkowych efektów zdrowotnych Alprolix.</p> <p>Na podstawie analizy ekonomicznej ustalono, że modyfikacja aktualnych kryteriów przetargów poprzez uwzględnienie dodatkowego kryterium przetargowego obejmującego czynniki o przedłużonym okresie półtrwania z wagą wynoszącą 27,4 pkt (na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG) lub 32,43 (na podstawie wyników przeglądu Iorio i wsp.) zapewni zrównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności stosowania porównywanych interwencji. Mając na uwadze, iż wymiennosc 1:1 w dawce porównywanych technologii lekowych nie jest uzasadniona klinicznie, w ramach scenariusza nowego uwzględniono wykazaną w Analizie ekonomicznej modyfikację, która nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego, a zapewni konkurencyjność cenową wnioskowanej technologii.</p>
Str. 73 p. 8	<p>Dotyczy: Uwagi analityków Agencji do dawkowania</p> <p><b>Odpowiedź:</b> ChPL leku Alprolix punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania w podpunkcie <i>Profilaktyka</i> podaje dawkowanie i częstotliwość podawania stosowania leku w profilaktyce krwawień we wszystkich populacjach: 50 IU/kg mc. co tydzień lub 100 IU/kg mc. co 10 dni, przy czym dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Takie samo dawkowanie zapisano w programie lekowym.</p> <p>Dawkowanie podane w uwagach Agencji dotyczy ogólnie leczenia populacji pediatrycznej, (podpunkt <i>Dzieci i młodzież</i>). Natomiast największa zalecana dawka w profilaktyce u dzieci wynosi 100 IU/kg.</p> <p>Dodatkowe wyjaśnienia dotyczące dawkowania przedstawiono również powyżej - str. 23; np. 4.1.1.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

<sup>6</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.)