

2019 - 11 - 22

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

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpl. ....  
liczba zał. ....

Formularz zgłaszania uwag do raportu AOTMiT:

<b>Numer:</b>	OT.4320.11.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o wydanie opinii w sprawie włączenia produktu Hemlibra (emicizumab) w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” we wskazaniu: leczenie chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII. (OT.4320.11.2019)

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 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 ADAMOEWICZ, Roche Polska Sp. z o.o.

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

Produktu leczniczego **Hemlibra (emicizumab)** do leczenia chorych na hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 (OT.4320.11.2019).

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

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

dotyczącego: .....

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

<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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> 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 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 2017 r., poz.1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1938 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 wiążą 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.

.....

.....

.....


.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić



Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

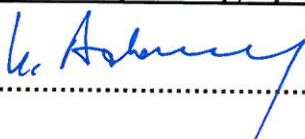
**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

22.11.2019   
.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

22.11.2019   
.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 4.1.1., tabela 11, str. 33 Rozdział 4.3, str. 50 Rozdział 8 str. 76</p>	<p>Zgodnie z treścią zlecenia MZ, w tym załączonymi wnioskami o finansowanie nowych terapii (Hemlibra), w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”, wnioski także obejmują pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII oraz pacjentów pediatrycznych poniżej 12 roku życia z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.</p> <p>Załączone do zlecenia MZ wnioski o finansowanie Hemlibra w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” obejmują pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, łącznie z pacjentami pediatrycznymi (tj. poniżej 12 roku życia), jak i pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII. Subpopulacja chorych z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII &lt;12 r.ż. oraz chorych z ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII nie została uwzględniona w raporcie HTA dołączonym do zlecenia MZ. Jak wspomniano w rozdz. 2.1. Korespondencja w sprawie, w toku prac nad niniejszym raportem, MZ jako priorytet dla przedmiotowego zlecenia wskazało populację osób dorosłych i młodzieży chorych na hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.</p> <p>W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może przyjęcie strategii wyszukiwania ograniczone jedynie do populacji pacjentów dorosłych i młodzieży od 12 r.ż. Z tego też względu analitycy Agencji rozszerzyli wyszukiwanie do populacji pediatrycznej. W wyniku wyszukiwań własnych Agencji odnaleziono badania dla pacjentów pediatrycznych Barg 2019, Batsuli 2019. W wyniku wyszukiwania w dodatkowych bazach EMA odnaleziono dokument EMA/125963/2019.</p> <p><b>Odpowiedź:</b> Umieszczenie przez Ministra Zdrowia (dalej: „MZ”) w module 4. programu polityki zdrowotnej pn. <i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023</i> (dalej: „Narodowy Program”) zapisów dotyczących substancji czynnej emicizumab nie było przedmiotem procedury wnioskowej wszczętej przez Roche Polska sp. z o.o. (dalej: „Roche Polska”) jako wnioskodawcę w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. z 2019 r., poz. 1096). Roche Polska przekazał w dniu 24 maja 2019 r. skrócony raport oceny technologii medycznej pn. Hemlibra (emicizumab) w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII na prośbę Narodowego Centrum Krwi (dalej: „NCK”), wyrażoną w piśmie NCK z dnia 13 maja 2019 r. Jednakże należy mieć na uwadze, że ani treść ww. pisma NCK nie wskazywała zakresu zlecenia MZ, ani tym bardziej do wiadomości Roche Polska nie były przekazywane przez MZ lub NCK informacje dotyczące subpopulacji pacjentów, których dotyczyły wnioski o finansowanie nowych terapii (Hemlibra) w ramach <i>Narodowego Programu</i>.</p> <p>Jednakże sami analitycy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dalej: „AOTMiT” zamiennie z: „Agencja”) wzmiankują w analizie weryfikacyjnej (dalej: „AWA”), że MZ jako priorytet zlecenia wskazało <b>populację osób dorosłych i młodzieży chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII</b>. Zgodnie z informacjami zawartymi w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT, pismem z dnia 3 października 2019 r., znak OIPPZ.407.54.2019.KP, MZ doprecyzowało treść zlecenia, wskazując, że przedmiotowe zlecenie dotyczy <b>w pierwszej kolejności osób dorosłych i młodzieży chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII</b>.</p> <p>Ponadto prowadzona przez Roche Polska korespondencja z MZ oraz NCK w zakresie leku Hemlibra dotyczyła finansowania emicizumabu w ramach Narodowego Programu w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem. Należy jednak mieć na uwadze, że w prowadzonej korespondencji wielokrotnie</p>

	<p>podkreślano, że w przypadku szczególnej grupy pacjentów objętych długoterminową profilaktyką lekiem FEIBA (koncentrat aPCC) zamiana na profilaktykę krwawień lekiem Hemlibra (emicizumab) może znacząco zredukować koszty leczenia tej populacji. Ponadto Roche Polska – jako podmiot odpowiedzialny dla leku Hemlibra – zaznaczał, że poza oszczędnościami dla budżetu MZ, wynikającymi z zastosowania leku Hemlibra w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem zamiast profilaktyki lekiem FEIBA, lek Hemlibra jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, która powoduje klinicznie istotne zmniejszenie ryzyka krwawień wymagających leczenia w porównaniu ze standardowym (epizodycznym lub profilaktycznym) podawaniem czynników omijających, w tym FEIBA.</p>
<p>Rozdział 11 str. 82</p>	<p><b>Analiza kliniczna</b></p> <p><i>W analizie klinicznej dotyczącej metodyki badań w tabelarycznej charakterystyce badań włączonych do przeglądu, nie opisano kryteriów selekcji pacjentów do badania włączonego do przeglądu systematycznego („kryteria włączenia” albo „kryteria włączenia/wykluczenia”), nie podano liczby lub odsetka osób wykluczonych (drop-out rate) z każdego badania włączonego do przeglądu albo informacji o braku takich osób, albo o braku informacji na ten temat w publikacji, nie podano także informacji o źródle finansowania każdego z badań (tj. o sponsorach, grantach, funduszach z których sfinansowano przeprowadzenie badania) albo o braku informacji na ten temat w publikacji.</i></p> <p><i>W analizie klinicznej nie wskazano komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa pochodzących z m.in. FDA lub informacji o braku takich komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej.</i></p> <p><i>W analizie klinicznej populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku.</i></p> <p><i>Ocena jakości informacji pozyskanych z badań nie została przeprowadzona zgodnie odpowiednimi skalami (ocena wiarygodności wewnętrznej).</i></p> <p><i>Nie oceniono wiarygodności zewnętrznej wyników badań.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b></p> <p>AOTMiT prowadzi ocenę produktu leczniczego Hemlibra (emicizumab) na podstawie zlecenia MZ obejmującego „Wydanie opinii w sprawie włączenia produktu emicizumab do leczenia chorych na hemofilię A, w ramach modułu 4 programu polityki zdrowotnej pn. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023”. Podstawą prawną zlecenia jest art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn. zm.), czyli realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie był zatem zobligowany przesyłać AOTMiT ani MZ właściwych analiz HTA dla leku Hemlibra (emicizumab) w ramach oceny leku zgodnie ze zleceniem MZ z dnia 4 lipca 2019 r., znak pisma: OIPZ.407.54.2019.K. Zapisy Narodowego Programu, w ramach którego ma być finansowany lek Hemlibra (emicizumab), również nie nakładają na podmiot odpowiedzialny obowiązku przygotowania analiz HTA. Brak jest podstaw prawnych do żądania przez AOTMiT uzupełnienia przekazanych analiz. Zidentyfikowane braki, wskazane przez AOTMiT, w zakresie uzupełnienia nawiązują do rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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 2012 r., poz. 388 z późn. zm.). Uzupełnienie raportu w powyższym zakresie w praktyce oznaczałoby wykonanie pełnego raportu HTA, a nie jego wersji skróconej, przedstawiającej kluczowe aspekty problemu decyzyjnego.</p>

	<p>Należy podkreślić, że skrócony raport dostarczony przez podmiot odpowiedzialny, spełniał wszystkie kluczowe wymagania, pozwalające na merytoryczną ocenę wniosku. Uzupełnienie wskazanych braków nie wpłynęłoby na wnioskowanie z całej analizy, w związku z powyższym nie należy ich traktować jako znaczącego jej ograniczenia.</p>
<p>Rozdział 5.3.1. str. 61</p>	<p><i>W modelu ekonomicznym w analizie podstawowej dawkowanie roczne aPCC i rVIIa w profilaktyce na jednego pacjenta wyniosło odpowiednio 1 048 742,33 j.m. i 4 441,73 mg, natomiast w leczeniu krwawień roczne dawkowanie na jednego pacjenta wyniosło 6 704,03 j.m. i 24,13 mg odpowiednio dla aPCC i rVIIa. W ramach analizy wrażliwości podmiot odpowiedzialny testował alternatywne wartości zużycia leków omijających (aPCC i rVIIa) stosowanych w profilaktyce i leczeniu krwawień. W jednym z wariantów analizy wrażliwości na podstawie danych z rejestru NCK za 2018 rok, ustalono dawkowanie roczne aPCC i rVIIa w profilaktyce na jednego pacjenta w wysokości odpowiednio 531 520 j.m. i 252 mg, natomiast w leczeniu krwawień dawkowanie roczne na jednego pacjenta wyniosło 116 273 j.m. i 202 mg odpowiednio dla aPCC i rVIIa.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Wskazane dawkowanie w leczeniu krwawień na jednego pacjenta (6 704,03 j.m. i 24,13 mg odpowiednio dla aPCC i rVIIa) odpowiada zużyciu na jeden epizod krwawienia, nie jest to zużycie roczne przyjęte w analizie podmiotu odpowiedzialnego. <b>Przytoczone wartości należałoby pomnożyć przez roczną liczbę leczonych epizodów krwawienia w obu porównywanych ramionach (odpowiednio: 2,1 w ramieniu emicizumabu, dalej również jako: „EMI” vs. 15,8 w ramieniu komparatora – czynniki omijające, dalej również jako: „BPA”).</b> Roczne dawkowanie na jednego pacjenta wynosi zatem 9 385,64 j.m. (w ramieniu EMI uwzględniono zmniejszone dawkowanie aPCC w leczeniu krwawień na jednego pacjenta w porównaniu do ramienia BPA z uwagi na zapisy zawarte w ChPL Hemlibra, wskazujące na konieczność ograniczenia przyjmowania aPCC w trakcie profilaktyki EMI) i 50,68 mg w ramieniu EMI odpowiednio dla aPCC i rVIIa oraz 105 923,69 j.m. i 381,33 mg w ramieniu BPA (odpowiednio dla aPCC i rVIIa).</p>
<p>Rozdział 5.3.1. str. 62</p>	<p><i>Zgodnie z danymi NCK uzyskanymi przez Agencję, pacjenci użyli 2,5 razy mniej aPCC i 12,5 razy mniej rVIIa niż założył w analizie podstawowej podmiotu odpowiedzialnego. W związku z powyższym za wariant najbardziej odpowiadający polskiej praktyce klinicznej należałoby uznać wariant przedstawiony w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego i obliczeniach własnych agencji.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> 2,5-krotnie mniejsze zużycie aPCC oraz 12,5-krotnie mniejsze zużycie rVIIa określone na podstawie danych NCK dotyczy jedynie profilaktyki. Średnie zużycie roczne na pacjenta na leczenie krwawień uzyskane przez AOTMiT z NCK wynosi 146 056 j.m. i 224 mg odpowiednio dla aPCC i rVIIa (tabela 45. w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT). <b>Z porównania wskazanych wartości z tymi, które zostały uwzględnione w analizie podmiotu odpowiedzialnego w ramieniu BPA (105 923,69 j.m. i 381,33 mg odpowiednio dla aPCC i rVIIa) wynika, że podmiot odpowiedzialny przyjął mniejsze zużycie aPCC i jedynie ok. 1,7-krotnie większe zużycie rVIIa. Niższe zużycie czynników omijających w ramieniu EMI wynika z wykazanej w badaniu 79% redukcji ryzyka wystąpienia krwawień po zastosowaniu EMI w ramach profilaktyki w porównaniu z grupą stosującą wcześniejszą profilaktykę z zastosowaniem czynników omijających.</b></p>
<p>Rozdział 5.3.4. str. 63</p>	<p><i>Wyniki analizy przy uwzględnieniu średniego zużycia na pacjenta aPCC oraz rVIIa w 2018 roku na podstawie danych uzyskanych przez Agencję z NCK (dawkowanie opisano w rozdziale „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu podmiotu odpowiedzialnego”), podano w tabeli poniżej.</i></p>



**Odpowiedź:**

Zużycie czynników omijających w leczeniu krwawień w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego nie odbiega od danych NCK z 2018 r., przytoczonych przez AOTMiT (podmiot odpowiedzialny uwzględnił wręcz niższe dawkowanie aPCC niż wynika to z zagregowanych danych NCK). W związku z tym wartość kosztu leczenia krwawień w ramieniu BPA w horyzoncie dożywotnim oszacowana przez AOTMiT w tabeli 46. AWA nie może znacząco odbiegać od kosztu, jaki został oszacowany przez podmiot odpowiedzialny (9 817 159,63 PLN). **Tymczasem AOTMiT wyliczyła ten koszt na poziomie 282 697,72 PLN, który jest ok. 50-krotnie niższy od kosztu wskazanego przez podmiot odpowiedzialny.** Nawet jeśli stwierdzenie, iż „pacjenci zużyli 2,5 razy mniej aPCC i 12,5 razy mniej rFVIIa niż założył w analizie podstawowej podmiotu odpowiedzialnego” dotyczyłoby również leczenia krwawień (jednakże nie jest to zgodne z danymi NCK przytoczonymi przez AOTMiT), koszt w ramieniu BPA nie mógłby być aż tak niski. Ponadto obliczony przez AOTMiT koszt jest niższy niż analogiczny dla EMI. **Stoi to w wyraźnej sprzeczności z wynikami badania HAVEN 1 dowodzącymi, iż profilaktyka z wykorzystaniem EMI prowadzi do zmniejszenia ryzyka występowania krwawień w stosunku do profilaktyki prowadzonej z wykorzystaniem czynników omijających inhibitor (BPA).**

**Analitycy AOTMiT w swoich obliczeniach uwzględnili ponadto obniżone dawkowanie czynników omijających inhibitor w profilaktyce krwawień w stosunku do dawek zalecanych, a pozostawiając na niezmiennym poziomie dawkowanie emicizumabu.** Jeżeli obserwowane jest zmniejszone dawkowanie BPA, spodziewać można się również, iż w praktyce klinicznej emicizumab będzie używany na poziomie niższym niż jest to określone w ChPL, czego AOTMiT w swoich obliczeniach nie uwzględniła (nawet w tak skrajnym scenariuszu wydatki na EMI w horyzoncie dożywotnim analizy są niższe w stosunku do tych, obliczonych dla BPA w sytuacji obniżonego dawkowania tych leków).

Z uwagi na fakt, iż:

- **w oszacowaniach własnych AOTMiT przyjęto rzeczywiste dawkowanie BPA w profilaktyce, a dawkowanie dla EMI pozostawiono na poziomie zgodnym z ChPL,**
- **wartość kosztu leczenia krwawień w ramieniu BPA oszacowana przez AOTMiT została obliczona na bezpodstawnie niskim poziomie,**
- **wartość ta stoi w sprzeczności z wynikami badania klinicznego oraz jednocześnie**
- **prowadzi do zmiany wnioskovania na temat efektywności kosztowej EMI (z terapii dominującej na terapię wysoce nieefektywną kosztową),**

powyższe świadczy o postępowaniu o charakterze intencjonalnym, ukierunkowanym na wykazanie braku efektywności kosztowej wnioskowanej terapii, co może skutkować wydaniem negatywnej decyzji ws. finansowania leku ze środków publicznych.

Ponadto zdanie znajdujące się pod tabelą 46. AWA (str. 63), zawierającą obliczenia własne AOTMiT, brzmiące następująco: „Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie emicizumabu w miejsce czynników omijających jest droższe i skuteczniejsze”, nie zostało zażółcone w dokumencie opublikowanym na stronie BIP AOTMiT w dniu 15 listopada br. Jednocześnie na str. 62 AWA pozostawiono w ww. dokumencie niezakryte zdanie „[...] za wariant najbardziej odpowiadający polskiej praktyce klinicznej należałoby uznać wariant przedstawiony w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego i obliczeniach własnych agencji”, nie zauważając jednak, iż oba te wyniki prowadzą do diametralnie innych wniosków odnośnie efektywności kosztowej ocenianej technologii.

W związku z powyższym Roche Polska z pełną świadomością składa uwagi do AWA na formularzu przygotowanym przez AOTMiT i zgodnie z komunikatem zamieszczonym na stronie internetowej AOTMiT: „Uwaga! Przesłanie uwag jest jednocześnie zgodą na opublikowanie przekazanych dokumentów w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT.”, wyraża zgodę na ich opublikowanie w BIP Agencji. Tym samym Roche Polska – jako podmiot odpowiedzialny – rezygnuje z ochrony

tajemnicy przedsiębiorcy informacji zawartych w uwagach do analizy weryfikacyjnej Agencji. W ocenie wnioskodawcy istotne jest publiczne wyjaśnienie niektórych kwestii, które znajdują się w części AWA, która była zakreślona ze względu na ochronę tajemnicy przedsiębiorstwa.

W dalszej części odpowiedzi zaprezentowano kolejno:

- wyniki analizy podmiotu odpowiedzialnego, kalkulowane w oparciu o dawkowanie leków uwzględnione w charakterystykach produktów leczniczych;
- wyniki analizy podmiotu odpowiedzialnego, kalkulowane w oparciu o dawkowanie leków na podstawie danych rzeczywistych NCK – wariant podmiotu odpowiedzialnego;
- prawidłowo obliczone wyniki analizy, w oparciu o dawkowanie leków, które deklarowała w obliczeniach własnych Agencja (na podstawie danych zagregowanych NCK);
- wyniki analizy, w których uwzględniono rzeczywiste zużycie czynników omijających wyłącznie wśród chorych, dla których przyjęto wnioski ws. zakwalifikowania do leczenia produktem Hemlibra (dane rzeczywiste NCK);
- oryginalny wariant obliczeń własnych AOTMiT (na podstawie danych zagregowanych NCK).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy podmiotu odpowiedzialnego, kalkulowane w oparciu o dawkowanie leków uwzględnione w charakterystykach produktów leczniczych:

#### A) Dawkowanie zgodne z ChPL

Kategoria	Roczne zużycie na pacjenta	
	aPCC (j.m.)	VIIa (mg)
Profilaktyka	1 048 742,33	4 441,73
Leczenia krwawień	105 923,69	381,33

#### Wyniki analizy ekonomicznej dla dawkowania zgodnego z ChPL

Kategoria kosztowa	EMI	BPA	Wynik inkrementalny
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący	28 033 270,15	136 727 362,65	-108 694 092,50
Koszt profilaktyki	26 299 488,62	122 491 858,98	-96 192 370,36
Koszt leczenia krwawień	1 733 781,52	14 235 503,67	-12 501 722,15
<b>Wynik zdrowotny</b>			
Całkowita wartość QALY	19,31	19,02	<b>0,2846</b>
<b>Wynik analizy ekonomicznej</b>			
Współczynnik	EMICIZUMAB jest terapią dominującą		

#### Wyniki analizy wpływu na budżet dla dawkowania ChPL

Wariant	Wydatki inkrementalne (mln PLN)			
	2020	2021	2022	2023
Min.	-159,8	-194,3	-242,4	-258,7



Prawd.	-223,5	-272,3	-341,0	-365,8
Maks.	-468,8	-564,8	-700,0	-738,7

W kolejnych tabelach przedstawiono wyniki wariantu oszacowania uwzględniając dawkowanie leków na podstawie danych rzeczywistych NCK – wariant podmiotu odpowiedzialnego.

**B) Dawkowanie na podstawie danych rzeczywistych NCK – wariant podmiotu odpowiedzialnego,**

Kategoria	Roczne zużycie na pacjenta	
	aPCC (j.m.)	VIIa (mg)
Profilaktyka	531 520	252
Leczenia krwawień	116 273	202

**Wyniki analizy ekonomicznej dla dawkowania rzeczywistego NCK – wariant podmiotu odpowiedzialnego,**

Kategoria kosztowa	EMI*	BPA	Wynik inkrementalny
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący	28 033 270,15	40 506 009,65	-12 472 739,50
Koszt profilaktyki	26 299 488,62	30 688 850,01	-4 389 361,39
Koszt leczenia krwawień	1 733 781,52	9 817 159,63	-8 083 378,11
<b>Wynik zdrowotny</b>			
Całkowita wartość QALY	19,31	19,02	<b>0,2846</b>
<b>Wynik analizy ekonomicznej</b>			
Współczynnik	EMICIZUMAB jest terapią dominującą		

\*Koszty w ramieniu EMI pozostały niezmiennie względem wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

**Wyniki analizy wpływu na budżet dla dawkowania rzeczywistego NCK – wariant podmiotu odpowiedzialnego,**

Wariant	Wydatki inkrementalne (mln PLN)			
	2020	2021	2022	2023
Min.	-15,6	-21,4	-26,6	-28,9
Prawd.	-22,5	-30,4	-37,8	-41,2
Maks.	-42,9	-58,4	-72,9	-78,5

**C) wariant AOTMiT dawkowania, PRAWIDŁOWO przeliczony na wyniki**

W kolejnych tabelach przedstawiono prawidłowo obliczone wyniki, w oparciu o dawkowanie leków, które deklarowała w obliczeniach własnych Agencja.

**Dawkowanie na podstawie danych rzeczywistych NCK – wariant AOTMiT**

Kategoria	Roczne zużycie na pacjenta	
	aPCC (j.m.)	VIIa (mg)
Profilaktyka	426 375	353
Leczenia krwawień	146 056	224

**Wyniki analizy ekonomicznej dla rzeczywistych danych NCK – wariant AOTMiT dawkowania, PRAWIDŁOWO przeliczony na wyniki**

Kategoria kosztowa	EMI*	BPA	Wynik inkrementalny
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący	28 033 270,15	38 452 205,50	-10 418 935,36
Koszt profilaktyki	26 299 488,62	26 986 766,31	-687 277,69
Koszt leczenia krwawień	1 733 781,52	11 465 439,20	-9 731 657,67
<b>Wynik zdrowotny</b>			
Całkowita wartość QALY	19,31	19,02	<b>0,2846</b>
<b>Wynik analizy ekonomicznej</b>			
Współczynnik	EMICIZUMAB jest terapią dominującą		

\*Koszty w ramieniu EMI pozostały niezmienione względem wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

**Wyniki analizy wpływu na budżet dla rzeczywistych NCK – wariant AOTMiT dawkowania, PRAWIDŁOWO przeliczony na wyniki**

Wariant	Wydatki inkrementalne (mln PLN)			
	2020	2021	2022	2023
Min.	-12,5	-17,7	-22,0	-24,0
Prawd.	-18,2	-25,3	-31,4	-34,3
Maks.	-33,8	-47,6	-59,5	-64,4

Dodatkowo poniżej przedstawiono wariant, w którym uwzględniono rzeczywiste zużycie czynników omijających wśród chorych, dla których przyjęto wnioski ws. zakwalifikowania do leczenia produktem Hemlibra (konserwatywnie w kalkulacjach zmniejszeniu uległo zużycie czynników omijających zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu krwawień jedynie w ramieniu BPA), przyjęto średnią masę ciała oszacowaną w grupie chorych, których dotyczą wspomniane wnioski (ok. 59 kg).

**D) Wyniki analizy ekonomicznej dla wariantu dawkowania w przypadku chorych, dla których przyjęto wnioski ws. zakwalifikowania do leczenia produktem Hemlibra**

Kategoria kosztowa	EMI	BPA	Wynik inkrementalny
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący	24 465 287,55	48 996 207,76	-24 530 920,21



Koszt profilaktyki	22 949 591,44	44 309 218,37	-21 359 626,93
Koszt leczenia krwawień	1 515 696,11	4 686 989,39	-3 171 293,28
<b>Wynik zdrowotny</b>			
Całkowita wartość QALY	19,31	19,02	0,2846
<b>Wynik analizy ekonomicznej</b>			
Współczynnik	EMICIZUMAB jest terapią dominującą		

Wyniki analizy wpływu na budżet dla testowanego wariantu dawkowania w przypadku chorych, dla których przyjęto wnioski ws. zakwalifikowania do leczenia produktem Hemlibra

Wariant	Wydatki inkrementalne (mln PLN)			
	2020	2021	2022	2023
Min.	-34,1	-43,2	-53,8	-57,8
Prawd.	-48,1	-60,9	-76,0	-82,0
Maks.	-97,8	-122,8	-152,6	-162,2

#### E) Obliczenia własne AOTMiT

Wyniki analizy ekonomicznej – obliczenia własne AOTMiT

Kategoria kosztowa	EMI	BPA	Wynik inkrementalny
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący	28 033 270,15	27 269 464,03	763 806,12
Koszt profilaktyki	26 299 488,62	26 986 766,31	-687 277,69
Koszt leczenia krwawień	1 733 781,52	282 697,72	1 451 083,80
<b>Wynik zdrowotny</b>			
Całkowita wartość QALY	19,31	19,02	0,2846
<b>Wynik analizy ekonomicznej</b>			
Współczynnik ICUR	2 683 613,34		

Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne AOTMiT

Wariant	Wydatki inkrementalne (mln PLN)			
	2020	2021	2022	2023
Prawd.	5,2	2,9	3,9	3,4

Rozdział 6.3.  
str. 69

*Nie jest pewne, czy populację docelową stanowią chorzy >12 r.ż. z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII (tak jak w części klinicznej i ekonomicznej), czy także chorzy <12 r.ż. W raporcie HTA w części dotyczącej wpływu na budżet używano określenia „W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłanych inhibitorem.” Zgodnie z danymi NCK w ramach*



	<p><i>Narodowego Programu leczonych jest 123 pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Dane NCK, które wykorzystano w ramach oszacowania populacji docelowej w analizie podmiotu odpowiedzialnego, nie pozwalają na wyodrębnienie populacji powyżej 12 roku życia. Niemniej z uwagi na bardzo niski odsetek chorych z hemofilią A w wieku wczesnodziecięcym (na podstawie danych Światowej Federacji Hemofilii chorzy na hemofilią A w wieku 0-4 stanowią ok. 1%, a w wieku 5-13 ok. 7%), przyjęto, iż wartości zebrane na podstawie danych NCK odpowiadają populacji wnioskowanej, tj. populacji w wieku &gt; 12 roku życia.</p>
Rozdział 6.3.1. str. 70	<p><i>W ramach narodowego programu leczonych jest 123 pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII. Uwzględnienie populacji 123 pacjentów skutkowałoby dwukrotnym wzrostem kosztów w scenariuszu nowym do 120 mln zł w pierwszym roku.</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> <b>Wnioskiem płynącym z analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego jest fakt, że w miarę zwiększania się liczby pacjentów z hemofilią A z inhibitorem czynnika VIII leczonej z wykorzystaniem EMI rosną oszczędności po stronie płatnika.</b> Brak odniesienia się przez AOTMiT do <b>wartości inkrementalnych</b> (koszt terapii emicizumabem względem kosztu aktualnie stosowanych czynników omijających) i przytaczanie wyłącznie wydatków w scenariuszu nowym jest stronnicze, niezrozumiałe i nieuzasadnione w przypadku analizy wpływu na budżet, której celem jest oszacowanie konsekwencji finansowych, wynikających z wprowadzenia ocenianej technologii lekowej do aktualnej praktyki klinicznej. Logicznym następstwem wzrostu liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ocenianą technologią jest wzrost kosztów finansowania tej technologii po stronie płatnika. Jednak każdy z pacjentów, który zostanie objęty terapią emicizumabem nie będzie w tym samym czasie leczony, dziś finansowanymi, droższymi od emicizumabu czynnikami omijającymi. W przytoczonym akapicie komentarza AOTMiT zabrakło odniesienia się przez Agencję do wydatków inkrementalnych, które przyjmują formę oszczędności dla płatnika, a ich wzrost charakteryzuje się podobną dynamiką co wzrost kosztów w scenariuszu nowym w miarę zwiększającego się tempa kwalifikacji chorych do leczenia z wykorzystaniem emicizumabu.</p>
Rozdział 6.3.3. str. 73	<p><i>Wartość 1 450 575,21 PLN w Tabeli 57. (Obliczenia własne Agencji)</i></p> <p><b>Odpowiedź:</b> Aktualizując model o zużycie aPCC i rVIIa zgodnie z danymi NCK, przy uwzględnieniu średniego zużycia na pacjenta aPCC i rVIIa (bez podziału na wskazania), Agencja dokonała błędnego oszacowania rocznego kosztu profilaktyki i leczenia krwawień w ramieniu BPA. W wariantcie analizy wrażliwości podmiot odpowiedzialny wykorzystał dane NCK na ten rzeczywistego rocznego zużycia BPA w profilaktyce i leczeniu krwawień na jednego pacjenta – odpowiednio 531 520 j.m. i 252 mg dla aPCC i rVIIa w profilaktyce oraz odpowiednio 116 273 j.m. i 202 mg dla aPCC i rVIIa. Agencja w przeprowadzonych obliczeniach własnych wykorzystała dane NCK bez podziału na wskazania, a więc zgodnie z tą informacją przyjęto dla analogicznych zużyć odpowiednio 426 375 j.m. i 353 mg odpowiednio dla aPCC i rVIIa w profilaktyce. Nie przedstawiono jednak w sposób jednoznaczny, jakie wartości zużycia BPA Agencja przyjęła w swoich obliczeniach w leczeniu krwawień. <b>Przyjmując skrajnie konserwatywnie, iż są to wartości odpowiednio 116 273 j.m. i 127 mg dla aPCC i rVIIa, koszt w profilaktyce i leczeniu krwawień w ramieniu BPA nie może przyjmować wartości 1 450 575,21 PLN, która jest dwukrotnie niższa od wartości oszacowanej w analizie wrażliwości podmiotu odpowiedzialnego.</b> Zatem przyjmując, że w obliczeniach własnych Agencji zaktualizowano tylko zużycie</p>

	<p>aPCC i rVIIa (bez podziału na wskazania), zmiana ta powinna wpływać liniowo w wartość kosztu. Stąd odpowiadające sobie wartości przyjętego zużycia BPA w scenariuszu analizy wrażliwości i w oszacowaniach własnych Agencji powinny być zachowane w takiej proporcji jak wartości kosztów profilaktyki i leczenia krwawień w obu wariantach. Jednak odpowiadające sobie wartości zużycia BPA (531 520 j.m. i 252 mg vs. 426 375 j.m. i 353 mg dla aPCC i rVIIa w profilaktyce oraz 116 273 j.m. i 202 mg vs. 116 273 j.m. i 127 mg dla aPCC i rVIIa w leczeniu krwawień) nie są dwukrotnie niższe w wariantcie przedstawionym w oszacowaniach własnych AOTMiT. Zgodnie z uwagą do treści zamieszczonej w rozdziale 5.3.4. na str. 63 AWA postępowanie Agencji nosi <u>znamiona działania o charakterze intencjonalnym</u>, prowadzącym do zmiany kierunku wnioskowania względem analizy podmiotu odpowiedzialnego z wykazanych oszczędności dla budżetu MZ do dodatkowych nakładów.</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

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.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)


\* 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.