

Załącznik 1

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie nr OT.4231.34.2021.TG.10 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi, Caplacizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (ICD-10 M 31.1)”

UWAGA AOTMiT I.1b; III.1; IV.1 Dotyczy aktualności danych kosztowych uwzględnionych w analizach.

Odp. Wyniki i wnioski przedstawione w opisie analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet są zgodne z obwieszczeniem MZ oraz z zarządzeniami NFZ aktualnymi na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Nieścisłości między plikami obliczeniowymi a poprawnymi opisami analiz zostały skorygowane poprzez dołączenie pliku obliczeniowego zawierającego dane i wyniki zgodne z opisanymi w cytowanych dokumentach.

Uwaga AOTMiT II. 1 Dotyczy danych o chorobowości w populacji polskiej w APD.

Odp. W analizach HTA przytoczono najlepsze, dostępne dane epidemiologiczne – w APD omówiono dane europejskie dotyczące wskaźników chorobowości i zapadalności, ponadto przedstawiono polskie dane dotyczące zapadalności. Dane dotyczące epidemiologii aTTP w Polsce są jednak bardzo ograniczone. Analiza problemu decyzyjnego stanowiąca załącznik do niniejszego pisma została uzupełniona o stosowną informację o braku dostępnych danych dotyczących chorobowości w Polsce.

Uwaga AOTMiT II. 2 Dotyczy kwalifikacji publikacji do analizy klinicznej w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Odp. Wskazać trzeba, że wymieniona w uwadze II.2. jako nieuwzględniona w analizie klinicznej praca Peyvandi 2016 jest włączona do analizy klinicznej i opisana jako publikacja Peyvandi 2016a, stanowiąc główne źródło wyników badania randomizowanego II fazy TITAN. Wyniki tego badania opisano w analizie klinicznej w Rozdz. 3.2 oraz Aneksie F, prezentując tam m.in. krzywe pochodzące z cytowanej w uwadze II.2 publikacji. Mając na względzie uwagę AOTMiT zweryfikowano i poprawiono odnośnik do publikacji Peyvandi 2016a w analizie klinicznej.

Z kolei prace Scully 2018 i Scully 2020 to doniesienia konferencyjne stanowiące publikacje dodatkowe do włączonego do AK badania HERCULES zawierające zaprezentowane już w analizie klinicznej wyniki. Obie prace nie zostały z tego powodu włączone do analizy klinicznej, niemniej jednak należy podkreślić, że nieuwzględnienie tych dwóch prac nie zmienia wniosku, a sama analiza kliniczna jest aktualna na dzień złożenia wniosku i zawiera wszystkie dostępne wyniki badania HERCULES. W ramach odpowiedzi na uwagę II.2. obie prace Scully 2018 i Scully 2020 dodano do opisu wyników

procesu selekcji badań w analizie klinicznej (Tabela 77 opisująca publikacje wykluczone z analizy klinicznej).

Uwaga AOTMiT II. 3 Dotyczy opisu procesu selekcji badań w postaci diagramu.

Odp. Wskazane w uwadze II.3. liczby pozycji zakwalifikowanych i odrzuconych nie sumowały się do liczby podanej dla pozycji zakwalifikowanych do etapu analizy na podstawie abstraktów i tytułów z powodu omyłki pisarskiej w obszarze wyniku dla sekcji „Pozycje odrzucone na podstawie analizy tytułów i abstraktów”. Diagram PRISMA w analizie klinicznej został zweryfikowany i uzupełniony o prawidłową wartość (Rysunek 2).

Uwaga AOTMiT II. 4 Dotyczy opisu metodyki badania, w tym wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu.

Odp. Tabelaaryczne charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej zawierają kompletną listę parametrów ocenianych w badaniach – przedstawiono pełne listy ocenianych punktów końcowych z różnych obszarów, w tym farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Wymieniana w uwadze II.4. jako nieuwzględniona w liście parametrów ocenianych w badaniach ocena aktywności ADAMTS13 stanowi element diagnostyki aTTP, a także element oceny przebiegu epizodu choroby, nie będąc jednak punktem końcowym służącym do oceny efektywności terapii. W charakterystykach badań włączonych do analizy klinicznej dodano zapisy informujące o przeprowadzanej ocenie aktywności ADAMTS13.

Uwaga AOTMiT III.2 Dotyczy szczegółowej listy badań zawierającej powód wykluczenia publikacji pełnotekstowych w ramach przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Odp. Zgodnie z § 5. ust. 12 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych - do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4. Oznacza to, że przeglądy analiz ekonomicznych oraz użyteczności powinny zawierać:

3) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;

4) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu.

W celu spełnienia § 5. ust. 12 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, w ramach opisu przeszukania analiz ekonomicznych oraz przeszukania użyteczności w złożonej analizie ekonomicznej dla preparatu Cablivi, w postaci diagramu przedstawiono proces selekcji badań, w szczególności liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji z przyczynami wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (Rys. 4, 5 i 6 w ramach analizy ekonomicznej).

Uwaga AOTMiT III.3 Dotyczy referencji do wartości parametru zastosowanego w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Odp. W ramach bibliografii do analizy ekonomicznej dla preparatu Cablivi załączono [REDAKTOWANE] dokument

Uwaga AOTMiT V. 1 Dotyczy zestawienia tabelarycznego danych uwzględnionych w ramach analizy racjonalizacyjnej.

Odp. Tekst AR uzupełniono o dane sprzedażowe z okresu 10.2019-9.2020 dotyczące kwot refundacji leków rozważanych w AR (Tabela 3), na podstawie których oszacowano oszczędności NFZ. Dane te dostępne są również w pliku obliczeniowym na arkuszu *Obliczenia*.

Uwaga AOTMiT VI. 1 Dotyczy danych bibliograficznych publikacji wykorzystanych w analizach.

Odp. W momencie opracowywania raportu HTA linki umieszczone w spisie referencji analiz były aktywne i kierowały do odpowiednich publikacji. W czasie od złożenia wniosku o refundację do oceny raportu HTA, odnośniki wymieniane w uwadze VI.1 stały się niedostępne. W ramach uwzględnienia uwagi VI.1, w większości przypadków zidentyfikowano nowe, działające odnośniki i dodano je do podanych w uwadze VI.1. pozycji bibliograficznych. Jedynie w dwóch przypadkach (pozycja 4 w AK/1 w APD oraz pozycja 62 w APD) nie odnaleziono nowych, działających odnośników, niemniej jednak Wnioskodawca dysponuje kopią cytowanych źródeł w postaci zrzutów stron wykonanych w momencie opracowywania treści raportu HTA. Dokumenty te przekazano w ramach bibliografii stanowiącej załącznik do niniejszego pisma (pliki: GórskáKosicka_2016.pdf, CENNIK_BADAN_IHIT.pdf).

W analizie klinicznej, analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet uzupełniono spisy cytowanych pozycji w sposób umożliwiający identyfikację danych źródłowych. Ponadto wszystkie pozycje z referencji podanych w analizach HTA, tym w szczególności te wskazane w uwadze AOTMiT VI.1. przekazano w ramach bibliografii stanowiącej załącznik do niniejszego pisma.

UWAGA AOTMiT VI.2 Dotyczy danych osobowych ekspertów klinicznych, których opinie uwzględniono w opracowanym raporcie.

Odp. [REDAKTOWANE]

Dodatkowe prośby AOTMiT dotyczące dostarczenia źródeł do informacji niepublikowanych

Odp. Materiały niepublikowane wymienione w piśmie dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań (tj. dostarczone przez Zamawiającego oraz dane NFZ) przekazano w ramach bibliografii stanowiącej załącznik do niniejszego pisma.