



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../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:	AOTM-OT-4351-8/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Viekirax (ombitaswir, parytaprewir, rytonawir) kod EAN 8054083006888 oraz leku Exviera (dazabuwir) kod EAN: 8054083006499 w ramach uzgodnionego programu lekowego: "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)"

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:MACIEJ NOWICKI

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

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej 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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 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 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.

.....Umowa o pracę z AbbVie Polska Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

5/10/2015 Kowal Nowicki

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 1	W analizie weryfikacyjnej AOTMiT nie podano dokładnej daty ukończenia analizy.
Str. 18	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT w rozdziale opisującym „leczenie i cele leczenia” podano nieaktualne informacje: „Leczenie osób zakażonych HCV o genotypie 1: terapia trójlekowa (pegIFN alfa +RBV+SOF/SMV/DCV, ewentualnie BOC/TVR – w razie niedostępności wymienionych leków) lub terapia dwulekowa (SOF+SMV, SOF+DCV lub SOF+RBV).”</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi postępowania klinicznego w leczeniu przewlekłego WZW C z 2015 roku (AASLD, EASL, CASL, DVA) u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa zastosowanie mają schematy zawierające: parytaprewir/rytonawir, ombitaswir i dazabuwir; sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir/sofosbuwir oraz daklataswir.</p>
Str. 23	W analizie weryfikacyjnej AOTMiT przy opisie aktualnych wytycznych klinicznych uwzględniono wytyczne EASL z 2014 roku – obecnie obowiązują nowe rekomendacje z 2015 roku.
Str. 24	Zgodnie z najnowszymi wytycznymi EASL (z 2015 roku) u osób z genotypem 4 HCV rekomendowane jest stosowanie jednego z sześciu schematów: PTV+rytonawir+OBV+RBV, SOF+PegIFN+RBV, SMV+PegIFN+RBV, SOF+LDV±RBV, SOF+SMV±RBV oraz SOF+DCV±RBV.
Tab. 10, str. 34	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, iż biorąc pod uwagę zapisy aktualnego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”, jako dodatkowy komparator w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z genotypem 1. należałoby rozważyć terapię dwulekową PegIFN+RBV.</p> <p>O ile w przypadku pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV postępowanie takie jest uzasadnione ze względu na brak innych skutecznych opcji terapeutycznych, to u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV stosowanie nieskutecznej formy terapii (PegIFN+RBV) obarczonej dużym ryzykiem działań niepożądanych, przy dostępności skuteczniejszych form terapii (boceprewir i telaprewir) wydaje się być nieuzasadnione klinicznie i wątpliwe etycznie, dlatego też schemat ten nie został uwzględniony jako komparator w AKL.</p> <p>Niezależnie od tego w AKL przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC, w którym na potrzeby utworzenia odpowiedniej siatki połączeń uwzględniono również terapię PegIFN+RBV. Wyniki tego porównania w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PegIFN+RBV przedstawiono w Rozdz. 9.2.</p>
Tab. 10, str. 34 i Rozdz.	W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, iż pod względem klinicznym jako dodatkowe komparatory należy rozważyć schematy

<p>3.3.1.4, str. 52</p>	<p>terapeutyczne oparte na nowych lekach z grupy DAA (sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir).</p> <p>Zgodnie z rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA, a także zgodnie z wytycznymi AOTM, jako komparatory w analizach oceny technologii medycznej należy uwzględnić terapie które będą zastępowane przez wnioskowaną technologię. W momencie składania wniosku refundacyjnego w ramach programu lekowego dostępne były wyłącznie terapie oparte na interferonach (tj. PegIFN+RBV, BOC+ PegIFN+RBV, TVR+PegINF+RBV). Począwszy od maja 2015 r. refundacją został objęty również SMV, który również może być stosowany w terapii dodanej do PegIFN+RBV. Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 24/2015 z dnia 30 marca 2015 r. symeprewir cechuje się porównywalną skutecznością, a koszt terapii tym preparatem jest zbliżony do kosztów telaprewiru. Wobec powyższego ewentualne porównanie ocenianej interwencji z simeprewirem prowadziłoby do analogicznych wniosków, jak porównanie z telaprewirem, które zostało przeprowadzone w ramach analiz.</p> <p>Z kolei w przypadku sofosbuwir (preparat Sovaldi) wniosek o jego finansowanie dotyczy leczenia przewlekłego WZW C z genotypem 2–6 HCV, preparat ten w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej nie będzie stanowić komparatora dla preparatów Viekirax i Exviera w głównej populacji docelowej – chorych zakażonych genotypem 1 HCV.</p> <p>W populacji zakażonej GT1 HCV wniosek o refundację sofosbuwiru dotyczy jego stosowania w skojarzeniu z ledipaswirem (preparat Harvoni). Dane odnośnie skuteczności klinicznej preparatu Harvoni zaprezentowano łącznie dla GT1 bez podziału na genotyp 1a i 1b, podczas gdy w Polsce najwyższe rozpowszechnienie dotyczy GT1b.</p> <p>W przypadku genotypu 1b w badaniach dla Harvoni uczestniczyło 23–69 pacjentów w poszczególnych ramionach podczas gdy dla preparatu Viekirax/Exviera przeprowadzono dwa badania RCT do których kwalifikowano wyłącznie pacjentów z genotypem 1b, w których udział wzięło ponad 600 pacjentów (91–210 chorych w poszczególnych ramionach). W przypadku populacji z genotypem 4 HCV przebadano 21 chorych leczonych preparatem Harvoni oraz 135 osób stosujących preparat Viekirax. Z uwagi na małe liczebności próby wyniki uzyskane w badaniach oceniających preparat Harvoni cechują się niską precyzją (szerokie przedziały ufności) np. w badaniu ION-2 SVR [95% CI] w ramieniu SOF/LDV+RBV (12 tyg.) wynosił 81,8% [59,7; 94,8].</p> <p>Ponadto wydaje się, że profil bezpieczeństwa preparatu Harvoni nie został wystarczająco dobrze przebadany, czego wynikiem jest brak ostrzeżenia w ChPL o możliwości wystąpienia ciężkiej bradykardii lub bloku serca u osób przyjmujących preparat Harvoni lub Sovaldi (sofosbuwir) w skojarzeniu z innym lekiem z grupy DAA (symeprewir lub daklataswir). Na stronach internetowych FDA oraz EMA opublikowano alerty w tej sprawie.</p>
-------------------------	--

	Niezależnie od powyższego, w ramach AKL (Tab. 91) przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności nowych leków z grupy DAA (daklataswir, sofosbuwir, symeprewir, ledipaswir/sofosbuwir).
Rozdz. 3.3.1.4, str. 52	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, iż populacja uwzględniona w kryteriach włączenia do AKL jest częściowo zgodna z projektem programu lekowego.</p> <p>Populacja w programie lekowym jest szersza niż w AKL, gdyż uwzględnia również pacjentów zakażonych HIV-1 i HCV o genotypie 4 oraz pacjentów po przeszczepieniu wątroby zakażonych genotypem 4. W AKL nie uwzględniono pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV w tych subpopulacjach, ze względu na brak badań klinicznych dla preparatu Viekirax w tych grupach chorych. Jak dotąd nie przeprowadzono badań w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa oraz HIV-1 lub będących po transplantacji wątroby, w związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie porównania w tych subpopulacjach.</p> <p>Ze względu na fakt, iż preparat Viekirax uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie UE również w tych populacjach, zostały one uwzględnione w programie lekowym, którego opis został uzgodniony z Ministrem Zdrowia.</p>
Rozdz. 3.3.1.4, str. 52	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, iż populacja uwzględniona w kryteriach włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy była szersza niż kryteria włączenia do PL w przypadku stopnia zwłóknienia wątroby.</p> <p>Do AKL włączano badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z przewlekłym WZW C (genotyp 1 lub 4) niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby, co wynikało z dostępności danych klinicznych.</p> <p>Dla preparatów Viekirax i Exviera wyniki prezentowano w populacji ogólnej oraz w podgrupach pacjentów wydzielonych ze względu na stopień zwłóknienia wątroby: F0-F1 oraz F2-F3. Skuteczność preparatów Viekirax i Exviera była wysoka zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na stopień zwłóknienia. U pacjentów nieleczonych ze stopniem zwłóknienia F0-F1 odsetek pacjentów uzyskujących SVR wynosił 92-100%, natomiast w grupie ze zwłóknieniem F2-F3 mieścił się w przedziale od 86-100%. Zbliżone rezultaty uzyskano w podgrupie wcześniej nieskutecznie leczonej, które wynosiły 97-100% oraz 94-100% odpowiednio dla pacjentów F0-F1 oraz F2-3.</p> <p>Wobec wysokiej skuteczności we wszystkich analizowanych subpopulacjach można uznać, że dalsza analiza warstwowa (np. polegająca na wydzieleniu podgrupy F0 oraz F1) przyniosłaby zbliżone rezultaty, a ewentualne niewielkie różnice odnośnie wskaźnika SVR w poszczególnych podgrupach wynikałyby najpewniej z czynników losowych niezwiązanych ze stopniem zwłóknienia wątroby.</p>
Str. 52	Wyniki badań MALACHITE I i II nie zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji, aczkolwiek dostępne są wyniki

	opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych (EASL 2015).
Rozdz. 3.1.1	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT przy opisie aktualnych wytycznych klinicznych uwzględniono wytyczne EASL z 2014 roku – obecnie obowiązują nowe rekomendacje z 2015 roku.</p> <p>Najnowsze wytyczne europejskie (EASL 2015) w terapii przewlekłego WZW C u osób z genotypem 1 lub 4 HCV wymieniają schematy zawierające m.in. parytaprewir, rytonawir, ombitaswir oraz dazabuwir.</p> <p>U pacjentów <u>bez marskości wątroby</u> z genotypem 1 wirusa wytyczne zalecają m.in. schemat zawierający: parytaprewir/rytonawir, ombitaswir, dazabuwir w skojarzeniu z RBV stosowany przez 12 tyg. (u osób z genotypem 1a HCV) oraz bez RBV stosowany przez 12 tyg. (u osób z genotypem 1b HCV). W przypadku pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa zaleca się stosowanie schematu zawierającego: parytaprewir/rytonawir, ombitaswir w skojarzeniu z RBV przez 12 tyg.</p> <p>W przypadku pacjentów <u>z wyrównaną marskością wątroby</u> zakażonych genotypem 1 wirusa wytyczne zalecają schemat zawierający: parytaprewir/rytonawir, ombitaswir, dazabuwir w skojarzeniu z RBV stosowany przez 24 tyg. (genotyp 1a HCV) lub przez 12 tyg. (genotyp 1b HCV). W przypadku pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa zaleca się stosowanie schematu zawierającego: parytaprewir/rytonawir, ombitaswir w skojarzeniu z RBV przez 24 tyg.</p> <p>U pacjentów z koinfekcją HCV/HIV należy zastosować takie samo leczenie, jak u osób z monoinfekcją HCV.</p>
Rozdz. 4.2, str. 80 (powtórzone w tab. 57 na str. 87)	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że w analizie ekonomicznej nie uwzględniono pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV oraz pacjentów po przeszczepie wątroby.</p> <p>Zgodnie z uzasadnieniem zawartym w dostarczonej analizie, subpopulacje te stanowią niewielką część populacji docelowej. Dostępne badania kliniczne, odnalezione w ramach AKL nie pozwalają na bezpośrednie oraz pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami. W odpowiednich badaniach klinicznych oceniono wyłącznie schematy terapeutyczne dla ocenianej interwencji, tj. zawierającej stosowanie preparatów Viekirax lub Exviera.</p> <p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że w analizie ekonomicznej nie uwzględniono zapisów projektu programu lekowego dotyczących ograniczenia populacji do pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuer'a lub innej równoważnej skali.</p> <p>Zgodnie z uzasadnieniem podanym na uwagę dot. AKL w tej kwestii (przedstawioną w rozdz. 3.3.1.4, str. 52), dla preparatów Viekirax i Exviera wyniki prezentowano w populacji ogólnej oraz w podgrupach pacjentów wydzielonych ze względu na stopień zwłóknienia wątroby: F0-F1 oraz F2-F3. Biorąc pod uwagę uzyskiwane wyniki w zakresie skuteczności (opisane powyżej) można wnioskować, iż skuteczność ich nie zależy od stopnia zwłóknienia wątroby, a tym samym</p>

	<p>wskaźniki skuteczności uzyskane dla populacji F0-F1 będą zbliżone (jeśli nie identyczne) jak dla populacji F1.</p>
<p>Rozdz. 4.3, tab. 57, str. 87 (powtórzone w rozdz. 4.4, str. 89)</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że w analizie ekonomicznej nie uwzględniono odmiennego dawkowania dla terapii Viekirax i dazabuwiru (...) w populacji pacjentów po przeszczepie wątroby.</p> <p>W analizie przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym włóknieniem wątroby, bądź z marskością wątroby. Zgodnie ze ścieżką leczenia pacjentów zaimplementowaną w modelu, w przypadku wystąpienia przeszczepu wątroby dla pacjenta naliczane są jedynie koszty stanów zdrowia oraz odpowiednie użyteczności stanów zdrowia. Pacjent będący w stanie zdrowia „<i>Liver transplant</i>” (LT) oraz „<i>post-LT</i>” nie stosuje leczenia za pomocą schematów zawierających Viekirax (wynika to z konstrukcji modelu oraz charakterystyki populacji początkowej pacjentów – patrz na odpowiedź na powyższą uwagę AOTMiT z rozdz. 4.2, str. 80).</p>
<p>Rozdz. 4.3, tab. 57, str. 88</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że nie udało się w opublikowanych pełnotekstowych badaniach zidentyfikować przyjętych w modelu wartości dla spadku użyteczności podczas leczenia przeciwwirusowego.</p> <p>Przyjęte w analizie wartości dotyczące spadku użyteczności dla poszczególnych terapii przeciwwirusowych pochodzą z oryginalnego modelu HCV. W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych (obejmującego także przeanalizowanie danych zawartych w dostępnych publikacjach dla badań RCT), przeprowadzonego przez autorów analizy ekonomicznej na potrzeby jej dostosowania do warunków polskich, nie zidentyfikowano bardziej szczegółowych danych niż przyjęte w oryginalnym modelu. Z tego względu zdecydowano na uwzględnienie w obliczeniach wartości z modelu oryginalnego. Zostały one najprawdopodobniej wyznaczone na podstawie niepublikowanych danych z badań RCT. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu braku spadku użyteczności dla poszczególnych terapii, co pozwoliło na zbadanie wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy – wpływ ten okazał się znikomy.</p> <p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że w raporcie ERG 2014, dla przeszczepu wątroby przyjęto użyteczność na poziomie 0,45, natomiast w analizie ekonomicznej przyjęto użyteczność na poziomie 0,67.</p> <p>Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie ERG 2014, wartości użyteczności zaczerpnięto z raportu HTA Wright 2006. W analizie ekonomicznej wartości użyteczności dla stanów zdrowia przyjęto na podstawie tego samego źródła danych, tj. Wright 2006. W tabeli 51 tejże publikacji wśród wymienionych stanów zdrowia znajduje się stan „<i>post-liver transplant</i>”, dla którego przypisano użyteczność równą 0,67. Z kolei wartość użyteczności dla stanu zdrowia związanego z przeszczepem wątroby nie jest, zdaniem autorów analizy</p>

	<p>ekonomicznej, prezentowana w sposób precyzyjny, możliwe zatem jest przypisanie użyteczności stanu zdrowia zarówno na poziomie 0,67, jak i 0,45. Należy zauważyć, że ze względu na znacząco wyższą skuteczność terapii 3D/2D w porównaniu do wszystkich komparatorów uwzględnionych w analizie, przyjęcie wyższej użyteczności dla stanu zdrowia związanego z przeszczepem wątroby będzie założeniem konserwatywnym.</p>
Rozdz. 4.4, str. 89	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że w modelu ekonomicznym preparatu Viekirax nie analizowano możliwości istnienia odrębnych prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami zdrowia w zależności od genotypu HCV.</p> <p>W ramach dostosowania oryginalnego modelu do warunków polskich, wartości parametrów przejść pomiędzy stanami zdrowia zaktualizowano jedynie w przypadku odnalezienia stosowanych danych na podstawie polskich źródeł danych dla parametrów, które mogą być odmienne w zależności od warunków lokalnych (przykładowo, prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu wątroby, które zależy nie tylko od stanu klinicznego pacjenta, ale również od uwarunkowań systemowych w danym państwie). W pozostałych przypadkach przyjmowano wartości jak w oryginalnym modelu analizy, w którym to m.in. nie dokonywano zróżnicowania naturalnego przebiegu choroby ze względu na genotyp HCV. Założenia te zostały szczegółowo walidowane przez autorów oryginalnego modelu. Warto zauważyć, że wg danych przytoczonych w raporcie ERG 2014, na które zwraca uwagę analityk AOTMiT, progresja choroby wyrażona jako przejście ze stanów „<i>non-cirrhotic</i>” do stanu „<i>compensated cirrhosis</i>” u chorych z genotypem innym niż 1, postępuje szybciej niż u chorych z genotypem 1. Wobec wyższej skuteczności terapii zawierającej preparat Viekirax niż uwzględnionych w analizie komparatorów u osób z genotypem 4, przyjęcie w analizie niższych prawdopodobieństw progresji choroby dla tej subpopulacji (na podstawie danych dla pacjentów z genotypem 1) okazuje się być założeniem konserwatywnym.</p>
Rozdz. 4.4, str. 89	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że w modelu ekonomicznym nie uwzględniono możliwości przejścia ze stanu „<i>trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby/F4</i>” do stanu „<i>niewyrównana marskość wątroby (DC)</i>”.</p> <p>W ramach dostosowania analizy do warunków polskich nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu, która została szczegółowo walidowana. Ponadto, uzyskanie odpowiedzi na leczenie zatrzymuje progresję choroby, zatem mało prawdopodobne wydaje się występowanie takiego przejścia między stanami zdrowia.</p>
Rozdz. 4.5.2, strona 102	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że błędnie obliczono cenę progową dla produktu Viekirax i Exviera.</p> <p>Błędne naliczanie ceny progowej dla preparatów Viekirax i Exviera wynika z przypisania niewłaściwej wagi dla cen obu preparatów. Należy zaznaczyć, że błąd ten nie ma znaczenia dla wyznaczonej ceny progowej dla terapii, ani wyników analizy prezentowanych w</p>

	dostarczonych dokumentach, a jedynie dla szczegółowych wyników przedstawionych w pliku obliczeniowym modelu.
Rozdz. 4.5.4, str. 107	W ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT przeprowadzono obliczenia przy założeniu braku wzrostu użyteczności w stanie SVR. Odnalezione w ramach systematycznego przeszukania doniesienia naukowe wskazują jednoznacznie na wzrost użyteczności po uzyskaniu odpowiedzi SVR.
Rozdz. 4.5.4, str. 107	W ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT przeprowadzono obliczenia przy założeniu kosztu boceprewiru określonego na podstawie analizy Victrelis. Dane dotyczące kosztu boceprewiru w analizie dla preparatu Victrelis nie były dostępne dla autorów analizy ekonomicznej, nie przeprowadzono zatem obliczeń przy ich użyciu.
Rozdz. 5.2, str. 112-113	<p>W ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że oszacowana liczebność populacji pacjentów oczekujących na leczenie w scenariuszu aktualnym wynosząca 410 pacjentów wyznaczona jest w sposób nieprawidłowy. Zgodnie z obliczeniami analityka AOTMiT opartymi m.in. na opinii eksperta liczba ta może wynosić 1193 pacjentów.</p> <p>Wyznaczona w ramach analizy wpływu na budżet liczebność przytoczonej grupy pacjentów obarczona jest znaczną niepewnością. W trakcie prac nad analizą rozważano zastosowanie alternatywnych podejść do oszacowania jej liczebności, w tym poprzez odniesienie odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów do liczby pacjentów leczonych. Uznano jednak, że przyjęcie takiego założenia również nie będzie odpowiadać rzeczywistości, bowiem odsetek ten należałoby odnieść raczej do pacjentów z WZW C ogółem, niż tylko do pacjentów leczonych. Dodatkowo, co zauważa analityk AOTMiT, w celu dokładnego wyznaczenia liczebności tej grupy chorych należałoby uwzględnić zwiększoną śmiertelność w grupie osób nieleczonych.</p> <p>Warto zaznaczyć, że zgodnie z danymi o liczbie pacjentów z genotypem 1 leczonych do roku 2013, w połączeniu z danymi o efektywności terapii interferonowej (ok. 55% u wcześniej nieleczonych oraz <15% u wcześniej leczonych), liczebność grupy pacjentów, która powinna rozpocząć leczenie w momencie wprowadzenia terapii trójlekowej, a która wyczerpała dostępne opcje terapeutyczne do tego czasu, powinna być znacznie wyższa, niż wskazuje na to wzrost liczby pacjentów leczonych wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych. W związku z tym w analizie nie zastosowano zaproponowanego podejścia. Finalnie uznano, że wobec braku wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie liczebności tej grupy pacjentów, uwzględnienie wzrostu liczby osób leczonych po wprowadzeniu terapii trójlekowej stanowi względnie poprawny punkt odniesienia.</p>
Rozdz. 5.2, str. 113	W ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że nie wyodrębniono liczebności pacjentów po przeszczepie wątroby (82 pacjentów rocznie), która ze względu na dłuższy czas trwania terapii

	<p>wpływie na wysokość wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na refundację wnioskowanych technologii.</p> <p>W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na stwierdzenie, ilu pacjentów spośród otrzymujących przeszczep wątroby jest później leczonych w ramach programu lekowego. Brak wyodrębnienia w obliczeniach grupy pacjentów po przeszczepie wątroby stanowi ograniczenie analizy wpływu na budżet. Ponadto, jak zaznaczono w raporcie HTA, grupa ta stanowi jedynie ok. 2,5% całej populacji docelowej i w związku z tym jej wyodrębnienie nie powinno wpłynąć na wnioski płynące z analizy.</p>
<p>Rozdz. 5.2, str. 113</p>	<p>W ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że nie uwzględniono możliwości stosowania preparatów Viekirax i Exviera u pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową.</p> <p>Na etapie projektowania raportu HTA dla preparatów Viekirax oraz Exviera uwzględniono m.in. zapisy ich charakterystyk produktów leczniczych (aktualnych na dzień zakończenia analizy). Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Viekirax[®], nie wykazano skuteczności tego preparatu u pacjentów uprzednio leczonych produktami należącymi do tej samej grupy, co produkt Viekirax[®] (inhibitory NS3/4A lub NS5A) oraz oczekuje się oporności krzyżowej pomiędzy tymi lekami. W związku z powyższym w analizie założono, że populacja docelowej nie obejmuje pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Badanie kliniczne (NCT02356562) nad skutecznością terapii bezinterferonowych u pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami z grupy DAA nie zostało zakończone na dzień zakończenia raportu HTA (w tym analizy BIA).</p>
<p>Rozdz. 5.2, str. 113</p>	<p>W ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że nie wykluczono pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C, a także pacjentów w wieku 3-18 lat.</p> <p>Zdecydowano o niewykluczeniu takich pacjentów ze względu na konserwatywny charakter założenia, co zostało stwierdzone również przez analityka AOTMiT.</p>
<p>Rozdz. 5.2, str. 113</p>	<p>W ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że nie uwzględniono alternatywnej rzeczywistej ceny za opakowanie komparatorów (...) na podstawie komunikatu NFZ.</p> <p>Przytoczony w ograniczeniach zidentyfikowanych przez analityków Agencji komunikat DGL NFZ „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2014)” nie był dostępny w dniu zakończenia prac nad analizą, gdyż został opublikowany 26 marca 2015 roku. W dniu zakończenia analizy dostępny był komunikat DGL NFZ za okres styczeń – październik 2014. Danych z tego komunikatu nie uwzględniono w analizie, gdyż uzyskane na ich podstawie koszty leków byłyby aktualne na okres styczeń - październik 2014 roku (z uwagi na możliwe zmiany cen leków w czasie oraz sposób prezentacji danych w komunikatach DGL NFZ wyznaczone na ich podstawie koszty dotyczą średniej wyceny leków w analizowanym okresie), nie zaś na dzień składania wniosku refundacyjnego. Oznacza to, że ich uwzględnienie nie byłoby zgodne</p>

	<p>z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych. Ponadto należy zauważyć, że dane z komunikatów NFZ, podobnie jak ceny z wykazu leków refundowanych, nie odzwierciedlają w pełni realnych kosztów płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianych terapii, ponieważ nie uwzględniają wszystkich rodzajów rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne – w tym mechanizmu RSS typu payback. W związku z tym, wykorzystanie danych z komunikatów NFZ wiązałoby się z ograniczeniem polegającym na ryzyku nierównego traktowania podmiotów uwzględnionych w analizie. Ostatecznie za nieuwzględnieniem rozważanych kosztów w analizie przemawiają obserwowane nieścisłości w sposobie raportowania danych w komunikatach DGL NFZ, przejawiające się istotnymi zmianami w wycenie leków wraz z publikowanymi korektami komunikatów (przykładowo za okres styczeń - grudzień 2014 roku). Jednocześnie, zgodnie z uwagami przekazanymi przez AOTMiT w zakresie zgodności przedłożonych analiz HTA z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia, obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnej wyceny leków przeprowadzono w ramach analizy ekonomicznej. Obliczenia w ramach analizy BIA z uwzględnieniem alternatywnych cen komparatorów zostały przedstawione w ramach obliczeń własnych Agencji.</p>
--	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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

⁶ 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.)

--	--

* 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

* 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.

