

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:	AOTMiT-OT-4351-29/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniach zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego „leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

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:

Cezary Kiwała

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

o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniach zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego „leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

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.

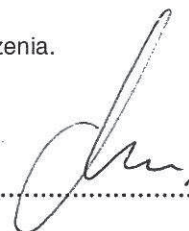
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Pracownik firmy Janssen – Cilag Polska sp. z o.o

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl

01.10.2015



⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.1, tabela 11, strona 23	<p>Uwaga AOTMiT: Populacja w raporcie jest szersza niż w proponowanym programie lekowym.</p> <p>Odpowiedź: Ze względu na kryteria włączenia w dostępnych badaniach klinicznych z randomizacją i mając na uwadze konieczność przeprowadzenia porównania z infliksymabem, aby zachować taką możliwość, wyszukiwanie przeprowadzono w ogólnej populacji z PASI >10.</p> <p>Zaznaczono następnie, że w pierwszym etapie przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej ustekinumabu w podgrupie obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. u pacjentów z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48 tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10), włączając badania gdzie można było wyróżnić takie wyniki. W przypadku porównania z infliksymabem, ze względu na brak odpowiednich wyników w podgrupach po stronie komparatora, możliwa była tylko ocena w ogólnej populacji z PASI >10.</p> <p>Ograniczenie to przedyskutowano na stronie 227 raportu.</p>
Rozdział 4.1.1, tabela 11, strona 23	<p>Uwaga AOTMiT: Niewystarczające określenie kryteriów odnośnie interwencji.</p> <p>Odpowiedź: W przedstawionych kryteriach włączenia użyto stwierdzenia „...w dawkach zarejestrowanych” zamiast „...w zarejestrowanym dawkowaniu”, przez co kryteria wydają się nieprecyzyjne – w przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniano jednak zarówno zalecaną wielkość dawki, jak również częstotliwość jej podawania, co wyklucza możliwość włączenia publikacji o interwencji niezgodnej z wnioskowaną.</p>
Rozdział 4.1.3.2, strona 28-29	<p>Uwaga AOTMiT: Błędna ocena badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2 oraz EXPRESS i EXPRESS II wg skali Jadad – przyznanie 5 punktów zamiast wskazywanych przez analityków Agencji 4 punktów, z uwagi na brak opisu metody podwójnego zaślepienia.</p> <p>Odpowiedź: W obu badaniach PHOENIX zaznaczono, że podwójne zaślepienie utrzymywano przez stosowanie placebo podawanego z taką samą częstością jak aktywną interwencję. Podano też informację, że pacjenci wycofywani z badania w 40. tygodniu terapii otrzymywali placebo celem zachowania zaślepienia. Powyższe informacje uznano za wystarczające do przyznania punktu za opis zaślepienia wg skali Jadad.</p> <p>W obu badaniach EXPRESS zaznaczono, że podwójne zaślepienie utrzymywano przez stosowanie placebo podawanego z taką samą częstością jak aktywną interwencję. Dodatkowo w badaniach zaznaczono, że pacjenci, lekarze oraz personel odpowiedzialny za badanie nie byli świadomi stosowanej interwencji. Powyższe informacje uznano za wystarczające do przyznania punktu za opis zaślepienia wg</p>

skali Jadad.

Niejednoznaczność oceny Jadad obrazują punktacje obliczone przez innych autorów:

Nazwa przeglądu	Cytacja	Jadad
Baker 2012	Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Hoogstraten H, Reich K. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). The British journal of dermatology 2011; 165(5):1109-1117	PHOENIX 1: 5 PHOENIX 2: 4 EXPRESS I: 4
Correr 2013	Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, Goncalves PR, Otuki MF. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Cad Saude Publica 2013; 29 Suppl 1:S17-31.	PHOENIX 1: 5 PHOENIX 2: 4 EXPRESS I: 5 EXPRESS II: 5
Lin 2012	Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a Bayesian network meta-analysis (Provisional abstract). Archives of Dermatology 2012; 148(12):1403-1410.	PHOENIX 1: 4 PHOENIX 2: 4 EXPRESS I: 5 EXPRESS II: 4
Reich 2012	Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). British Journal of Dermatology 2012; 166(1):179-188.	PHOENIX 1: 5 PHOENIX 2: 5 EXPRESS I: 5 EXPRESS II: 5
Szepietowski 2011	Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Reich A. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w	PHOENIX 1: 5 PHOENIX 2: 4 EXPRESS I: 5

	<p style="text-align: center;">leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa Dermatologia Kliniczna 2011;13(4):215-228.</p> <p style="text-align: right;">EXPRESS II: 5</p> <p><i>Także NICE w ocenie dokumentacji nie kwestionował oceny Jadad badań PHOENIX: https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/documents/psoriasis-ustekinumab-evidence-review-group-report2.</i></p>
<p>Rozdział 4.1.3.2, strona 30</p>	<p>Uwaga AOTMiT: dodatkowe ograniczenie analizy – stosowanie w badaniach PHOENIX 1 oraz 2 ustalanego dawkowania, bez względu na masę ciała.</p> <p>Odpowiedź: <i>Fakt ten może być ograniczeniem, niemniej jednak wyniki dla głównej miary oceny skuteczności ustekinumabu (odsetka chorych uzyskujących określoną odpowiedź według PASI) przedstawiono dla chorych z prawidłowym dawkowaniem (tzn. 45 mg u chorych z masą ciała do 100 kg oraz 90 mg u chorych z masą ciała powyżej 100 kg), na podstawie danych dostarczonych przez producenta leku.</i></p>
<p>Rozdział 4.1.4, strona 31</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Nieuzasadnione zastosowanie metaanalizy sieciowej (weryfikację wyników analitycy Agencji wykonali metodą Buchera).</p> <p>Odpowiedź: <i>Ponieważ planowano przedstawić zarówno porównanie z placebo poszczególnych interwencji oraz porównanie ustekinumabu z infliksymabem, a także uśrednione wartości ocenianych parametrów dla każdej z tych terapii (w tym placebo), zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, umożliwiającej jednoczesne uzyskanie uśrednionych wartości dla danego ramienia (celem wykorzystania w analizie ekonomicznej, czego nie oferuje metoda Buchera) oraz porównanie poszczególnych ramion. Informację tę podano w dyskusji na stronie 225. Należy zaznaczyć, że metoda Buchera jest znacznie łatwiejsza do przeprowadzenia i dlatego zalecana w przypadku prostszych porównań, ale obie techniki dają zbliżone rezultaty.</i></p>
<p>Rozdział 4.1.4, strona 31</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Podawanie wartości parametrów bezwzględnych jedynie w przypadku istotności wyniku parametrów względnych.</p> <p>Odpowiedź: <i>Uwaga zasadna w kontekście zapisów Wytocznych AOTMiT. Niezaprzeczalna jest konieczność podawania miar względnych i bezwzględnych parametrów EBM w przypadku istotnych statystycznie wyników. Natomiast należy zaznaczyć, że w raporcie zastosowano strukturę hierarchiczną, oceniając istotność statystyczną przy szacowaniu parametru względnego i odstępując w przypadku</i></p>

	<p>wyników nieistotnych od ponownej oceny statystycznej przy szacowaniu parametru bezwzględnego, uznając, że jest to powtórne testowanie tej samej hipotezy statystycznej, a dodatkowe podawanie parametru bezwzględnego w przypadku nieistotnych wyników nie wnosi żadnych dodatkowych informacji, stwarzając ewentualnie trudności interpretacyjne przy podawaniu przedziału ufności w przypadku NNT.</p>
<p>Rozdział 4.1.4, strona 31</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Przedstawienie w próbie <i>Talamonti 2014</i> analizy <i>as treated</i> zamiast dostępnej w publikacji analizy ITT</p> <p>Odpowiedź: Ponieważ w próbie <i>Puig 2015</i> dla większości wyników zastosowano analizę „<i>as treated</i>”, aby umożliwić porównanie wyników między dwoma uwzględnionymi badaniami bez randomizacji, z próby <i>Talamonti 2014</i> przedstawiono również wyniki w populacji zgodnej z otrzymanym leczeniem (wyjaśnienie strona 155). Wyniki w populacji ITT były niemal identyczne i nie zmieniały w żaden sposób wynikającego z nich wniosku – zostały przedstawione w tabelce z charakterystyką badania w załączniku (strona 336).</p>
<p>Rozdział 4.1.4, tabela 13, strona 31</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Pomyłki i nieprawdziwe informacje oraz błędna ekstrakcja danych</p> <p>Odpowiedź: Potwierdzono zasadność uwag analizy weryfikacyjnej. Błędy wynikały z braku aktualizacji formuły programu Excel przy obliczaniu kolejnych wariantów analizy (tzn. wyników w kolejnych tygodniach leczenia), skutkiem czego całkowita liczba chorych w 40. tygodniu została policzona jak w 28. tygodniu. Ponadto, tabele prezentujące dane wykorzystane w porównaniu pośrednim pochodziły z poprzedniej wersji raportu i nie zostały zaktualizowane o nowe informacje dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Jednakże do obliczeń w ramach porównania pośredniego wykorzystano właściwe, nowe dane i przedstawione wyniki są poprawne.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.2, strona 41</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Pomięcie wyników z próby <i>Talamonti 2014</i> o przerwaniu leczenia u 1 chorego ze względu na zaostrzenie objawów łuszczycy stawowej i u 7 pacjentów ze względu na utratę odpowiedzi (PASI50).</p> <p>Odpowiedź: Wyniki te zostały opisane przy opisie przerwania leczenia w przeływie chorych (na stronie 151) – nie powtórzono ich w rozdziale opisującym bezpieczeństwo.</p>
<p>Rozdział 4.2.2.2, strona 44</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Brak kryteriów włączenia odnośnie komunikatów dla osób wykonujących zawody medyczne.</p> <p>Odpowiedź: Potwierdzono zasadność uwagi analizy weryfikacyjnej.</p>

<p>Str. 55, Tab. 33,</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „W przypadku porównania z leczeniem standardowym wyniki zostały przedstawione dla populacji chorych z PASI od 12 do 18, a dla porównania ustekinumabu z infliksymabem z PASI powyżej 12. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z PASI między 10 a 18.”</p> <p>Odpowiedź: <i>Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) wydanymi w 2012 roku, leczenie biologiczne jest wskazane u chorych na łuszczycę spełniających m.in. warunek punktacji PASI > 10 pkt. Badania kliniczne z udziałem ustekinumabu (PHOENIX 1/2) przeprowadzono na populacjach chorych z PASI > 12 punktów i tylko dla takich chorych są dostępne wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa tego leku. Ponieważ z przeprowadzonej analizy w podgrupach chorych z PASI > 18 pkt. i PASI ≤ 18 wynika, że skuteczność ustekinumabu względem placebo w badaniach PHOENIX 1 i 2 była zbliżona, można wnioskować, że również w podgrupie z PASI > 10 do ≤ 18 skuteczność tego leku będzie na tym samym poziomie.</i></p>
<p>Str. 55, Rozdział 5.3.1 Str. 56, Rozdział 5.3.4</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Zastosowanie węzła logicznego w przypadku przerwania leczenia zamiast węzła szansy.</p> <p>Odpowiedź: <i>Uwaga zasadna. Pierwotnie zaprojektowana wersja modelu zakładała porównanie ustekinumabu z leczeniem standardowym, gdyż infliksymab nie był lekiem refundowanym w rozważanej populacji w momencie złożenia wniosku do Ministra Zdrowia. Węzeł logiczny funkcjonuje poprawnie dla tego porównania. Ponieważ uzupełnienie wniosku o porównanie z infliksymabem przeprowadzono w odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi, generalnie nie zmieniono struktury modelu i przeprowadzono jedynie wrywkową walidację modelu, która jednak nie wystarczyła do wykrycia błędnie funkcjonującego węzła w przypadku porównania z infliksymabem.</i></p>
<p>Str. 56, Rozdział 5.3.2</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Źródło danych dla korelacji PASI i DLQI.</p> <p>Odpowiedź: <i>Źródłem dla tego parametru modelu było opracowanie firmy Janssen-Cilag przygotowane na potrzeby wniosku refundacyjnego w Wielkiej Brytanii, ocenione i zaakceptowane przez agencję NICE. Korelacja PASI-DLQI została oszacowana w oparciu o wyniki z badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2. Te same dane zostały wykorzystane we wszystkich wcześniejszych analizach ekonomicznych opracowanych dla ustekinumabu. Analizy te były oceniane przez AOTMiT i na ich podstawie Prezes AOTMiT wydał pozytywne rekomendacje (m.in. rekomendacja nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r).</i></p>
<p>Str. 56, Rozdział 5.3.2</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Dłuższe, niż 104 tygodnie leczenie ustekinumabem w programie lekowym</p> <p>Odpowiedź: <i>Nie rozważano ciągłej kontynuacji leczenia powyżej 104 tygodni, gdyż nie uzyskano danych, czy jest to w rzeczywistości</i></p>

	<p>praktykowane w obecnym programie lekowym. Przyjęto więc, że byłyby to raczej sporadyczne przypadki. Zamiast tego uwzględniono jednak możliwość powtórnego włączenia chorych do programu po zaniku odpowiedzi wywołanej odstawieniem leczenia biologicznego po okresie 104 tyg. jego stosowania. Poza tym, uznano, że kryterium maksymalnego czasu leczenia (104 tyg.) zostało określone przez ekspertów klinicznych w zapisach programu lekowego i nie jest w modelu wartością zmienną, lecz stałą.</p>
<p>Str. 56, Rozdział 5.3.2</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Ocena śmiertelności na podstawie badania Gelfand 2017.</p> <p>Odpowiedź: Uwaga zasadna, jednakże nie odnaleziono lepszego źródła danych dla tego parametru, przy czym ma on niewielki wpływ na wyniki analizy.</p>
<p>Str. 56-57, Rozdział 5.3.4</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Analiza wrażliwości dla parametru „przerwania leczenia z przyczyn innych, niż działania niepożądane”.</p> <p>Odpowiedź: Analiza wrażliwości dla tego parametru nie została przeprowadzona z powodu ograniczeń czasowych (uzupełnienie analizy o porównanie z dodatkowym komparatorem w trybie odpowiedzi na ocenę zgodności z wymaganiami minimalnymi). W pierwotnej wersji modelu (dla porównania z leczeniem standardowym) parametr ten nie był wykorzystywany – za opinią ekspertów klinicznych przyjęto, że wszyscy chorzy otrzymujący ustekinumab kontynuują leczenie przez maksymalny okres przewidziany w programie.</p>
<p>Str. 62, Tab. 37</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Uzasadnienie założeń przyjętych w oszacowaniu liczebności populacji docelowej.</p> <p>Odpowiedź: Ponieważ nie są dostępne wiarygodne dane dotyczące rozkładu PASI w polskiej populacji chorych z łuszczycą nie leczonych dotychczas w programie lekowym, w oszacowaniach przyjęto najlepsze dostępne dane i założenia, ze świadomością ograniczeń z nimi związanych. W szczególności brak jest danych dotyczących stosowania infliksymabu i ogólnie zapotrzebowania na leczenie biologiczne w populacji z PASI >10-18. Zastosowanie modelu przepływu pacjentów jest metodą, która pozwala na najdokładniejsze prognozowanie liczebności rozważanych chorych, szczególnie w obliczu ograniczonych danych.</p>
<p>Str. 62, Tab. 37</p>	<p>Uwaga AOTMiT: Horyzont czasowy analizy.</p> <p>Odpowiedź: Horyzont 3-letni został przyjęty przy założeniu, że wymagane minimum (2 lata) nie było wystarczające, gdyż w tym okresie może nie nastąpić stabilizacja liczby leczonych w rozszerzonym programie lekowym. Z drugiej strony, znaczna niepewność co do rzeczywistej liczby leczonych w dalszym horyzoncie</p>

	<p>(modelowanie wskazuje na ciągły, umiarkowany wzrost liczby leczonych, który może być w rzeczywistości niższy) powoduje obniżenie wiarygodności wyników analizy w dalszych latach refundacji.</p>
Str. 63, Tab. 37	<p>Uwaga AOTMiT: Zmiany w rynku leków.</p> <p>Odpowiedź: Rzeczywiste udziały ustekinumabu w populacji z PASI >10-18 są trudne do ustalenia. Najlepszym założeniem wydaje się przyjęcie jego udziałów w obecnym programie, gdyż nie ma podstaw, by zakładać, że między populacją z PASI >10-18 a PASI >18 występują istotne różnice w kontekście preferencji, czy możliwości zastosowania ustekinumabu. Odnosnie opinii ekspertów dotyczących zastępowania leczenia standardowego przez ustekinumab w przypadku rozszerzenia jego wskazań, wydaje się mało prawdopodobne, że chorzy z łuszczycą nie otrzymają jedyne go dostępnego leczenia biologicznego, gdy refundowany będzie tylko infliksymab, a zostaną poddani takiemu leczeniu, gdy będzie dostępny ustekinumab. Bardziej prawdopodobne jest, że chorzy, którzy przecież nie mają alternatywy (z wyjątkiem nieskutecznego leczenia standardowego) będą leczeni jedyną dostępną terapią biologiczną. Zatem zapotrzebowanie na leki biologiczne określał będzie w scenariuszu aktualnym infliksymab, a w przypadku refundacji ustekinumabu liczba chorych włączanych do programu nie powinna ulec zmianie.</p>
Str. 63, Tab. 37	<p>Uwaga AOTMiT: Zgodność prognoz z danymi NFZ.</p> <p>Odpowiedź: Prognozy dotyczące liczby leczonych w obecnym programie przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne dane. Dane za rok 2015 nie były dostępne w chwili wykonywania obliczeń, więc nie było możliwe ich wykorzystanie w celu skorygowania prognoz, które jednak zawyżają liczby leczonych, zatem uzyskiwane na ich podstawie wyniki analizy wpływu na budżet mają charakter konserwatywny, gdyż prawdopodobnie wydatki płatnika związane z rozszerzeniem wskazań dla ustekinumabu będą niższe, niż oszacowane.</p>
Str. 64, rozdział 6.3.1	<p>Uwaga AOTMiT: udział pacjentów z PASI >10-18.</p> <p>Odpowiedź: Nie odnaleziono źródeł danych opisujących rozkład PASI wśród chorych z łuszczycą, którzy mogliby się kwalifikować do programu leczenia biologicznego. Z tego względu posłużono się proporcjami z dostępnych badań klinicznych, które w zestawieniu z danymi przedstawionymi przez AOTMiT mogą zawyżać liczbę chorych w populacji docelowej. Nie mniej jednak, założenie przyjęte w wariantcie minimalnym jest zbieżne z danymi AOTMiT. Tymczasem inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zmieniają się w niewielkim stopniu przy odmiennych udziałach populacji PASI >10-18. Jest to spowodowane faktem, że rozszerzenie</p>

	<i>wskazań ustekinumabu nie zwiększa populacji leczonych w programie ponad populację docelową dla infliksymabu w scenariuszu aktualnym.</i>
Str. 64, rozdział 6.3.1	<p>Uwaga AOTMiT: opis założeń analizy wpływu na budżet mało czytelny.</p> <p>Odpowiedź: <i>Zapis dotyczący testowania masy ciała pozostał po skopiowaniu opisu analizy kosztów z analizy ekonomicznej, gdzie w analizie wrażliwości testowano alternatywną wartość masy ciała i jej wpływ na koszty infliksymabu oraz wskaźnik ICUR. Wyniki dla populacji z PASI > 18 nie zostały przedstawione, gdyż nie była ona przedmiotem analizy. Przedstawione wyniki obejmują przede wszystkim populację docelową, tj. chorych z PASI >10-18. Dodatkowo przedstawiono także wyniki dla łącznej populacji, która byłaby leczona w programie lekowym po rozszerzeniu wskazań dla ustekinumabu (z PASI > 10).</i></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

* 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

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.)

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.