

**Formularz zgłaszania uwag do
analiz weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analiz weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4350-26/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Colobreathe (kolistymetat sodowy), proszek do inhalacji, 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszkowy, kod EAN 5909991210380, we wskazaniu: „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej”.

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 przesać 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! Złożone 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:

Anna Kołodziejska

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

Czego dotyczy DKI⁴:

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

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 oznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 pozostaje 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.

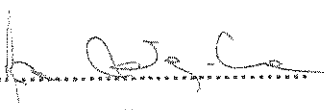
prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów 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.

Pełnomocnik firmy Forest Laboratories UK Ltd.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK!

29.11.2015 

⁵ niepotrzebne skreślić

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
rozdział 4.2.1.1, str. 28; rozdział 5.2.1, str. 39	<p>Zgodnie z informacją zamieszczoną na str. 17 Analizy Weryfikacyjnej Agencji (AWA), w opinii analityków AOTMIT wybór kolistyny w nebulizacji oraz tobramycyny w nebulizacji jako interwencji alternatywnych dla ocenianej technologii (Colobreathe) jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych. Dodatkowo, również w tabeli 14 (AWA), przedstawiającej kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy oraz uwagi analityków Agencji odnośnie wspomnianych kryteriów nie przedstawiono informacji odnośnie braku akceptacji przez analityków Agencji którejkolwiek z zaprezentowanych opcji terapeutycznych jako adekwatnej interwencji alternatywnej. Tymczasem w punktach 4.2.1, 5.2.1 (AWA) prezentujących szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego i analizy ekonomicznej Wnioskodawcy analitycy Agencji zamieścili informacje, że „w analizie uwzględniono jedynie wyniki z badania porównującego bezpośrednio Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji, a także wyniki z pośredniego porównania Colobreathe vs kolistyna w nebulizacji poprzez wspólną grupę referencyjną – tobramycynę w nebulizacji”, „nie przedstawiono wyników dla porównania Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji ze względu na fakt, iż <u>analitycy Agencji odrzucili tobramycynę jako adekwatny komparator</u>”.</p> <p>Przytoczone cytaty sugerują brak spójności w podejściu do oceny przedstawionego raportu HTA dla produktu leczniczego Colobreathe.</p> <p>Jedyna wzmianka sugerująca stanowisko analityków Agencji w kwestii komparatorów dla ocenianej interwencji została zamieszczona na str. 17 AWA – „według Analityków Agencji najbardziej adekwatnym komparatorem wydaje się jedynie kolistyna w nebulizacji, która może być częściowo wyparta przez preparat Colobreathe. Także rekomendacje NICE 2013 i HAS 2013 wskazują na kolistynę w postaci nebulizacji jako odpowiedni komparator”.</p> <p>Zgodnie z powyższym analitycy Agencji w próbie uzasadnienia swojego stanowiska odwołują się do rekomendacji NICE 2013 oraz HAS 2013. Tymczasem szczegółowa analiza raportu NICE z 2013 roku wykazała, że eksperci NICE rzeczywiście wskazują kolistynę w nebulizacji jako preferowany komparator, ale w obliczu braku badań bezpośrednio porównujących obie interwencje analizowano wyniki dla porównania Colobreathe vs tobramycyna w nebulizacji w oparciu o badanie FREEDOM uwzględnione również w analizie Wnioskodawcy. Ponadto przedstawiono model ekonomiczny, w którym porównywano wnioskowaną technologię z tobramycyną w nebulizacji. A zatem podstawą do wydania rekomendacji przez NICE były również dowody naukowe i analizy porównujące Colobreathe z tobramycyną w nebulizacji. W rekomendacji HAS 2013 eksperci również wymieniają kolistynę w nebulizacji jako najbardziej odpowiedni komparator, zaraz potem podkreślając, że inne antybiotyki (w tym wymieniona tobramycyna w nebulizacji) również stanowią odpowiednią opcję alternatywną dla ocenianej interwencji.</p> <p><u>W żadnych z powyżej wymienionych wytycznych nie stwierdzono, że kolistyna w nebulizacji stanowi jedyny słuszny wybór w zakresie interwencji alternatywnej.</u> Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że rekomendacje NICE i HAS zostały potraktowane przez analityków Agencji wybiórczo, a stanowisko w kwestii wyboru komparatora dla produktu Colobreathe opiera się jedynie na przypuszczeniach nie popartych twardymi argumentami, jak również nie popartych opiniami ekspertów. <u>Należy podkreślić, iż Agencja nie otrzymała odpowiedzi od żadnego z 4 ekspertów medycznych, do których zwrócono się z prośbą o konsultację. Tymczasem wybór tobramycyny w nebulizacji jako jedna z interwencji alternatywnych w populacji docelowej w analizie Wnioskodawcy został potwierdzony opinią eksperta medycznego.</u></p> <p>Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne tobramycyny w nebulizacji („leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej”) można stwierdzić, iż możliwość</p>

zastosowania produktów leczniczych zawierających tobramycynę do nebulizacji w Polsce ograniczona jest jedynie sposobem jej finansowania. Kryteria włączenia do programu lekowego narzucają warunek konieczny – wystąpienie nietolerancji kolistyny. Nie znajduje to jednak odzwierciedlenia w większości analizowanych wytycznych (polskich i światowych), zgodnie z którymi kolistyna i tobramycyna w nebulizacji wymieniane są równorzędnie – zaden z preparatów nie jest preferowany ze względu na wyższą skuteczność. Lek stosowany jest w analizowanym wskazaniu poza granicami Polski w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Zatem, w opinii analityków INAR zarówno kolistyna, jak i tobramycyna w nebulizacji odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną zarówno w Polsce, jak i na świecie i mogą być uważane za adekwatne komparatory dla ocenianej interwencji (Colobreathe). Decyzja AOTMiT o wyborze odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji nie jest poparta wiarygodnym i wyczerpującym wyjaśnieniem. Agencja powołuje się na rekomendacje zagraniczne, które zostały zinterpretowane w sposób wybiórczy. Uzasadnienie jest tym bardziej ważne w sytuacji, gdy analitycy Agencji rezygnują z zaprezentowania w Analizie Weryfikacyjnej wyników przeprowadzonego przez Wnioskodawcę porównania ocenianej interwencji z odrzuconym komparatorem (tobramycyną). Wybór komparatorów dla ocenianej interwencji przeprowadzono w zgodzie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych, co zostało potwierdzone przez analityków Agencji. Tobramycynę można uznać za technologię alternatywną dla kolistyny DPI (Colobreathe) nie tylko z powodu wskazywania jej przez liczne wytyczne kliniczne (Rozdział 3.4 AWA), ale przede wszystkim biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce, gdzie tobramycyna dostępna jest jako opcja refundowana w ramach programu lekowego, co potwierdzają przytoczone w AWA dane NFZ (Tabele 10 i 11 AWA) (w przeciwieństwie do leku aztreonam, który faktycznie stosowany jest u znikomej liczby pacjentów – 2 pacjentów w 2015 r.). To prawda, że tobramycyna jest stosowana cyt. „jedynie w ramach programu lekowego (...)” (str.18/69 AWA), jednakże sposób finansowania leku i jego kategoria dostępności refundacyjnej nie powinny stanowić kryterium wyboru komparatora, zwłaszcza, że finansowanie w ramach programu lekowego nie ma na celu ograniczenia dostępności do leku, lecz wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy z programu lekowego najbardziej skorzystają.

Podsumowując, tobramycyna w nebulizacji spełnia wszystkie kryteria wyboru adekwatnego komparatora – jest wskazywana przez polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne w rozpatrywanej wnioskowanej populacji pacjentów, jest refundowana w Polsce (w ramach programu lekowego) i stosowana w praktyce klinicznej, a także rozważana jako opcja alternatywna przez inne instytucje HTA, takie jak NICE i HAS, została również wskazana przez eksperta klinicznego jako interwencja alternatywna. Przesłanki te wskazują, iż podejście prezentowane przez analityków Agencji nie jest poprawne i co więcej nie zostało poparte zasadnymi argumentami. W związku z powyższym, w Analizie Weryfikacyjnej Agencja powinna przedstawić wyniki przeprowadzonego przez Wnioskodawcę porównania ocenianej interwencji z tobramycyną.

rozdział 5.3.1,
str. 43;
rozdział 5.4,
str. 45

W opinii analityków Agencji ograniczeniem analizy ekonomicznej jest nieprzeanalizowanie 1- lub 2-letniej śmiertelności w trakcie leczenia. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej ocenę opłacalności produktu leczniczego Colobreathe przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów, która zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) „polega tylko na porównaniu kosztów”, a zatem nie zobowiązuje do uwzględniania parametru takiego jak śmiertelność. Analitycy Agencji nie mieli uwag odnośnie przyjętej techniki analitycznej oraz poprawności skonstruowanego modelu i dostosowania go do wskazania. Obliczenia z uwzględnieniem śmiertelności spowodowałyby zmniejszenie zużycia leków w czasie, a co za tym idzie różnic w kosztach porównywanych interwencji. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, że uwzględniona w analizie Tappenden 2013 (model oceniany przez NICE) śmiertelność została poddana weryfikacji. NICE wyraził wątpliwości odnośnie metod zastosowanych do szacowania omawianego wskaźnika, a przyjęcie wartości na podstawie danych zewnętrznych uznał za ograniczenie. Niezrozumiałe jest zatem, dlaczego analitycy Agencji pomimo świadomości

	<p>powyższych okoliczności (str. 43 AWA) podkreślają, że nieprzyjęcie śmiertelności stanowi główny powód niespójności modelu z modelem Tappenden 2013 i jest ograniczeniem analizy.</p>
<p>rozdział 6.2, str. 49</p>	<p>Analitycy Agencji na podstawie danych udostępnionych przez NFZ uznali, iż przedstawiona w analizie liczba pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji jest niedoszacowana. Biorąc jednak pod uwagę wariant maksymalny prognozy liczby pacjentów (analiza scenariuszy skrajnych) można stwierdzić, iż dokonane oszacowania są względnie zbliżone z danymi, którymi dysponowała Agencja.</p>
<p>rozdział 6.3, tabela 34, str. 50; rozdział 5.3, tabela 27, str. 42</p>	<p>Według Agencji założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku nie zostały dobrze uzasadnione. Należy podkreślić, że w celu oszacowania udziałów poszczególnych antybiotykoterapii przy założeniu scenariusza nowego posłużono się opinią eksperta medycznego. Stanowisko specjalisty w zakresie leczenia mukowiscydozy stanowi wiarygodne uzasadnienie wyboru komparatorów oraz przejmowania udziałów w rynku.</p> <p>Według Wnioskodawcy istnieje grupa pacjentów, która zamiast leczenia z udziałem tobramycyny w nebulizacji będzie stosować kolistynę DPI. Będzie to populacja określona przez NICE jako <i>populacja pacjentów, którzy mogliby nadal odnosić korzyść kliniczną z leczenia kolistyną, jednak nie tolerują jej w postaci do nebulizacji</i> i z tego względu rozważana byłaby u nich terapia tobramycyną, co jest kolejnym uzasadnieniem dokonania przez Wnioskodawcę poprawnego wyboru tobramycyny w nebulizacji jako komparatora.</p>
<p>rozdział 6.3.3, tabela 37, str. 53</p>	<p>Wyniki obliczeń własnych Agencji przedstawiono bez uwzględnienia RSS, co w przypadku zaproponowania przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka jest nieuzasadnione, gdyż nie odzwierciedla rzeczywistych wydatków NFZ oraz może wprowadzać odbiorcę w błąd. Koszty inkrementalne z perspektywy NFZ w przypadku założeń wariantu 1 Agencji z uwzględnieniem RSS są istotnie mniejsze (o 0,6 mln PLN w 2016 r. do 2,7 mln PLN w 2019 r.) od tych zaprezentowanych w tabeli 37 AWA.</p>
<p>rozdział 6.3.3, tabela 37, str. 54; rozdział 6.3.3, tabela 38, str. 54</p>	<p>Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia pacjenci z populacji docelowej mogą być leczeni kolistyną bądź tobramycyną. Antybiotyki te są dostępne w postaci płynu/roztworu do stosowania w nebulizatorze. Oznacza to, że leczenie z ich wykorzystaniem wymaga zastosowania skomplikowanej i czasochłonnej procedury związanej z podaniem leku przez nebulizator oraz zakupu odpowiedniego sprzętu. Produkt leczniczy Colobreathe w przeciwieństwie do obecnie refundowanych antybiotyków jest dostępny w postaci kapsułek zawierających proszek do inhalacji, przeznaczonych do użytku wraz z inhalatorem, który posiada małe gabaryty, dzięki czemu jest łatwy w przechowywaniu i transporcie oraz jest poręczny i prosty w użyciu.</p> <p>Co więcej, wyniki analizy klinicznej w sposób istotny statystycznie wskazują na wyższość kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji (DPI) w porównaniu do postaci do nebulizacji w kontekście dawki leku zdeponowanej w płucach (średnia dawka kolistymetatu sodowego dostarczonego do płuc jest prawie 2-krotnie wyższa u pacjentów stosujących Colobreathe w porównaniu do kolistyny stosowanej w nebulizacji). Należy przy tym pamiętać, że depozycja w płucach jest jednym z podstawowych parametrów oceniających skuteczność aerozoloterapii. Zatem omawiana interwencja ze względu na postać farmaceutyczną (kapsułki zawierające proszek do inhalacji a nie płyn/roztwór do stosowania w nebulizatorze) i wysoką depozycję płucną nie kwalifikuje się do grupy limitowej 106.0. Niezasadne jest włączenie jej do istniejącej grupy zawierającej kolistynę w postaci m.in. do inhalacji wyłącznie odnosząc się do zawartości tej samej substancji czynnej, nie rozważając dodatkowych istotnych parametrów, takich jak postać, sposób podania leku czy depozycja płucna.</p> <p>Podobne podejście zostało zastosowane np. w stosunku do innych substancji czynnych, wystarczy wspomnieć:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. lewetyracetam – zostały utworzone dwie odrębne grupy limitowe 166.1 i 166.2 uwzględniające różnicę w postaci leku (stała, płynna)

2. sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem – zostały utworzone dwie odrębne grupy limitowe 100.1 i 100.2 uwzględniające różnicę w postaci leku (stała, płynna)
3. flukonazol - zostały utworzone dwie odrębne grupy limitowe 110.1 i 110.2 uwzględniające różnicę w postaci leku (stała, płynna)
4. cetyryzyna – zostały utworzone dwie odrębne grupy limitowe 207.1 i 207.2 uwzględniające różnicę w postaci leku (stała, płynna)
5. cefuroksym – zostały utworzone dwie odrębne grupy limitowe 90.2 i 90.3 uwzględniające różnicę w postaci leku (stała, płynna)

pomimo tych samych wskazań, drogi podania i skuteczności klinicznej. Można przypuszczać, iż powodem takiego podejścia może być grupa wiekowa, która potencjalnie może odnieść korzyści ze stosowania danej postaci farmaceutycznej tj. postać płynna może być np. stosowana przez młodsze dzieci, podczas gdy postaci stałe zazwyczaj są wskazane do stosowania przez dzieci od 6 lat.

Dodatkowo, należy wskazać grupy limitowe utworzone dla substancji czynnej budesonid - grupę 200.1 odróżniono od grup 200.2, 200.3 i 200.4 poprzez rozróżnienie postaci proszków i aerozoli do inhalacji od postaci przeznaczonych do nebulizacji. Pomimo tych samych wskazań, drogi podania (wziewna) i skuteczności klinicznej, każdą z tych postaci cechuje różna wielkość wytwarzanych cząsteczek, co jest szczególnie istotne w przypadku leków podawanych wziewnie, ponieważ ma bezpośredni wpływ na to, jak daleko uda im się dotrzeć w głąb układu oddechowego.

W przypadku interwencji będących przedmiotem analizy – kolistyna w postaci DPI (proszek do inhalacji) i kolistyna w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji (nebulizacji), należy mieć na uwadze, że są spełnione oba powyżej wskazane potencjalne powody stanowiące o wyodrębnieniu w ww. przypadkach różnych grup limitowych tj. zarówno *kryterium* grupy wiekowej (kolistyna w postaci przeznaczonej do nebulizacji może być stosowana także przez dzieci w wieku poniżej 2 lat, zaś preparat Colobreathe przez dzieci w wieku powyżej 6 lat) - w przypadku substancji takich jak lewetyracetam, sulfametoksazol (+) trimetoprym, flukonazol, jak i *kryterium* różnej depozycji płucnej stanowiące o rozróżnieniu proszków i aerozoli od postaci do nebulizacji - w przypadku substancji budesonid (Colobreathe w postaci proszku do inhalacji osiąga większą depozycję płucną w porównaniu do osiąganą przez produkt kolistyny podawany w nebulizacji).

Należy również pamiętać o istocie choroby – mukowiscydoza to choroba przewlekła, ogólnoustrojowa i kompleksowa, zatem bardzo wysoka cena leku związana z umieszczeniem go w grupie limitowej 106.0 spowoduje, że produkt nie będzie osiągalny dla pacjenta (brak dostępu do skutecznej i preferowanej przez pacjentów terapii), stąd też jedynie umieszczenie leku w odrębnej grupie limitowej umożliwi pacjentom dostęp do nowej, innowacyjnej w porównaniu do obecnie finansowanych terapii, gwarantującej większe stężenie leku w płucach dzięki nowoczesnej postaci i drodze podania, jednocześnie pozwalającej na zwiększenie samodzielności pacjentów, podanie leku w niekłopotliwy sposób i kilkukrotne zmniejszenie czasu poświęcanego przez nich codziennie na przyjmowanie leków, w porównaniu do czasochłonnego podania leku poprzez nebulizację. Wskazują na to wyniki Wariantu 2 obliczeń Agencji zakładającego włączenie produktu leczniczego Colobreathe do wspólnej grupy limitowej z preparatem Colistin TZF® przy równoczesnym przejmowaniu udziałów kolistyny w nebulizacji. Jednocześnie należy uznać wspomniany wariant analizy jako wysoce nieprawdopodobny z uwagi na wysoką dopłatę pacjenta w porównaniu do kolistyny w nebulizacji (przejęcie udziałów kolistyny do nebulizacji byłoby na znikomym poziomie).

Co więcej, mając na uwadze dotychczasowe stanowiska AOTMiT, istotnym jest, że w przypadku utworzenia odrębnych grup limitowych dla pacjentów Colistin TZF i Colobreathe wzrosną oszczędności z perspektywy pacjenta.

Odnosząc się dodatkowo do publikacji T. Ameljańczyk, M. Czech, M. Bator pt. „*Economic and social burden of cystic fibrosis in Poland. Estimates based on patients-reported data. Journal of Health Policy and Outcomes Research 06/2 012*” należy wskazać, iż zapewnienie pacjentom dostępu do innowacyjnej terapii produktem Colobreathe w ramach odrębnej grupy limitowej może także wpłynąć na

oszczędności w obszarze finansów publicznych, ponieważ średni roczny koszt leczenia mukowiscydozy w przeliczeniu na jednego pacjenta w Polsce wynosi 108 984 zł. Jest to suma kosztów pośrednich oraz bezpośrednich medycznych i niemedycechnych. W tej sumie koszty bezpośrednie stanowią zaledwie 18 % kosztu całkowitego a koszty pośrednie, związane z opieką nad chorym dzieckiem a co za tym idzie utratą pracy przez ich rodziców aż 82%.

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

2. 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

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

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.