AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI
2017 -03- 30
Sekretariat Główny
lp. z kontr.wpł. .....2874.....
liczba zał. .....

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 wnioskodawcy[1]

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4350-03/2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją *leku Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych"*

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konfliktu 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 AOTMiT[2].

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:

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI[4]:

☐ ~~Przygotowanie eksportyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego~~: .....

☑ Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

☐ ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

.....

[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*

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[5]:

☑ **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.

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 30.03.2017 Anna Pieczonka

[5] *niepotrzebne skreślić*

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.6 str. 40, Rozdz. 4.3. str. 61, Rozdz. 11, str. 106, Rozdz. 5.3, tab. 42, str. 78, Rozdz. 5.3.1. str. 80-81	Treść w AWA (uwaga dotycząca kryteriów kwalifikacji pacjentów do badania AMLIFY-EXT) 5. Do badania AMPLIFY-EXT kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy nie wymagali dalszego stosowania trwałej terapii przeciwzakrzepowej (określani jako "clinical equipoise"). Pacjenci, którzy definitywnie wymagali wydłużonego czasu stosowania terapii zostali wykluczeni z badania, dlatego brak jest danych na temat skuteczności apiksabanu w części populacji wnioskowanej, tj. „zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych". Powyższe potwierdzają eksperci ERG w ramach komentarza do analizy wniokodawcy. **Komentarz**: Brak jest powszechnie zaakceptowanej dokładnej definicji terminu "clinical equipoise". Wytyczne NICE wskazują, iż terapia przeciwzakrzepowa powinna być wydłużona, jeżeli ryzyko nawrotu jest wysokie, a korzyść z redukcji ryzyka nawrotu ŻChZZ po zastosowaniu wydłużonej terapii przeciwzakrzepowej przewyższa ryzyko związane z wystąpieniem poważnych krwawień.* Wszyscy pacjenci stosujący terapię przeciwzakrzepową mają podwyższone ryzyko krwawień, brak jest natomiast narzędzia do precyzyjnego określenia ryzyka krwawień u pacjentów z ŻChZZ, a ocena ryzyka dokonywana jest w oparciu o opinię lekarza. W badaniu AMPLIFY-EXT >90% populacji charakteryzowało się idiopatyczną ŻChZZ. Wykazano, iż pacjenci z idiopatyczną ŻChZZ charakteryzują się ponad dwukrotnie większą częstością nawrotów ŻChZZ w porównaniu z pacjentami z określonym przejściowym czynnikiem ryzyka.† W związku z tym, do badania AMPLIFY-EXT włączono pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu ŻChZZ, którzy wymagają przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego, co wynika z samego ryzyka nawrotu. Powodem, dla którego włączono tych pacjentów do badania kontrolowanego placebo są wątpliwości lekarzy, czy korzyści płynące z przedłużonej terapii przeciwzakrzepowej (VKA) przeważają nad ryzykiem poważnych krwawień przy zastosowaniu przedłużonej terapii. Wyniki badania AMPLIFY-EXT wykazały, iż korzyść płynąca z redukcji ryzyka nawrotu ŻChZZ u pacjentów leczonych apiksabanem przeważa nad potencjalnym ryzykiem krwawienia (szczególnie poważnego krwawienia). * National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Venous thromboembolism: reducing the risk; NICE CG92. 2010 † Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica. 2007;92(2):199-205.
Rozdz. 4.1.6 str. 40, Rozdz. 4.3. str. 61, Rozdz. 11, str. 106	Treść w AWA (uwaga dotycząca populacji w badaniach AMLIFY i AMLIFY-EXT) 8. Populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni populacji obserwowanej w praktyce klinicznej w zakresie wieku. Średni wiek pacjentów włączonych do badania AMPLIY i AMPLIFY-EXT wynosił 57,2 i 56,6 odpowiednio i był niższy niż obserwowany w praktyce klinicznej (ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat, Szczeklik 2015). Ponadto w badaniach stosunkowo niewiele osób było w wieku powyżej 75 lat (14,3% AMPLIY i 13,3% AMPLIFY-EXT), a ryzyko krwawień i rozwoju ŻChZZ wzrasta wraz z wiekiem. **Komentarz**: Średni wiek pacjentów w badaniach AMPLIFY i AMPLIFY-EXT jest niższy niż obserwowany w praktyce klinicznej. Należy mieć jednak na uwadze, iż w zdecydowanej większości badań zakwalifikowanych do analizy (dla dabigatranu, rywaroksabanu, LMWH i VKA) średni wiek pacjentów odpowiadał temu w badaniach apiksabanu i był niższy niż 60 lat (Tab. 15 – Tab. 18 w Analizie klinicznej).

Rozdz. 4.1.6 str. 40, Rozdz. 4.3. str. 61, Rozdz. 11, str. 106,	Treść w AWA (uwaga dotycząca metaanaliz sieciowych, włączonych do analizy klinicznej) 9. Wyniki z metaanalizy sieciowej dot. leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej obarczone są dużą niepewnością. Badania włączone do metaanalizy różniły się czasem obserwacji (od 3 do 12 miesięcy). Wraz z czasem trwania badania wzrasta prawdopodobieństwo obserwacji u pacjenta działań niepożądanych takich jak: krwawienia. Dlatego wyniki z przedstawionej metaanalizy należy interpretować z ostrożnością. 10. Badania wchodzące w skład metaanalizy dot. profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej różniły się istotnie czasem obserwacji (od 6 miesięcy w RE-Sonate do 37,2 miesięcy w ASPIRE), a także okresem follow up (od 10 miesięcy w LAFIT do 37,2 miesięcy w ASPIRE). Dlatego też głównie bezpośrednie dowody na skuteczność kliniczną apiksabanu z badania AMPLIFY-EXT powinny być brane pod uwagę w ocenie skuteczności klinicznej apiksabanu w prewencji wtórnej ZChZZ, co zostało także podkreślone w raporcie NICE 2015 dotyczącego oceny apiksabanu. **Komentarz:** Badania włączone do metaanaliz sieciowych różniły się czasem obserwacji, jednak należy podkreślić, iż w obu metaanalizach przeprowadzono analizy statystyczne, których wyniki wskazują, iż nie ma dowodów statystycznej niejednorodności lub jakiejkolwiek statystycznej niespójności w sieci.
Rozdz. 4.1.6 str. 40, Rozdz. 4.3. str. 61, Rozdz. 11, str. 106	Treść w AWA (uwaga dotycząca kryteriów kwalifikacji pacjentów do badania AMLIFY) 11. Isnieje niespójność w kryteriach włączenia/wykluczenia do badania AMPLIFY. Mianowicie kryteria wyłączenia zawierają pacjentów z chorobą nowotworową. Jednocześnie w charakterystyce populacji do badania AMPLIFY widnieje grupa pacjentów z aktywną chorobą nowotworową (2,5% dla leku apiksaban i 2,8% dla terapii standardowej w stosunku do populacji ogólnej). **Komentarz**: Kryteria wyłączenia z badania AMPLIFY dotyczą pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, którzy mają zaplanowane leczenie LMWH przez okres co najmniej 6 miesięcy. W związku z czym można założyć, iż pacjenci z aktywną chorobą nowotworową włączeni do badania AMPLIFY nie wymagali długoterminowego leczenia LMWH.
Rozdz. 5.2.2. str. 76	Treść w AWA (uwaga dotycząca poziomu ceny progowej w profilaktyce wtórnej) **Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę apiksabanu nad standardową terapią stosowaną w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w zakresie bezpieczeństwa, w opinii analityków Agencji, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji dla apiksabanu stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Natomiast w przypadku profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości apiksabanu nad standardową terapią w związku z czym w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.** W związku z powyższym, przeprowadzono obliczenia własne ceny zbytu netto dla preparatu Eliquis, przy założeniu zrównania kosztów 3 msięcznej terapii preparatem Eliquis z kosztami terapii standardowej stosowanej w profilaktyce wtórnej. Cena zbytu netto produktu leczniczego Eliquis, przy której koszt jego stosowania jest nie wyższy od kosztu stosowania refundowanej terapii standardowej w profilaktyce wtórnej wynosi 0,0633864 pln za mg i 0,029004 pln za mg odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. **Komentarz:** W ramach złożonego wniosku refundacyjnego Eliquis® ma być finansowany w leczeniu oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w związku z czym w analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki dla analizowanego czasu leczenia uwzględniającego łącznie czas leczenia i profilaktyki (nie rozdzielono wyników na fazę leczenia i fazę profilaktyki wtórnej). Ceny progowe zostały zatem również oszacowane dla łącznego czasu leczenia i profilaktyki. Niezasadne wydaje się rozpatrywanie oszacowania ceny zbytu netto przy założeniu zrównania kosztów terapii preparatem Eliquis® z kosztami terapii standardowej stosowanej w profilaktyce wtórnej, gdyż sugerowałoby to analizę dwóch wariantów ceny Eliquis® - osobno we wskazaniu leczenia i osobno w profilaktyce, co nie jest przedmiotem niniejszego wniosku refundacyjnego. Ponadto należy zwrócić uwagę, że pozostałe leki NOAC (Pradaxa®, Xarelto®) w tej grupie limitowej (22.0), ze wskazaniem w fazie leczenia i profilaktyki wtórnej, mają określoną jedną cenę zbytu netto preparatu.

<table>
<tr>
<td>Rozdz. 5.3, tab. 42, str. 78</td>
<td>
Treść w AWA (uwaga oceniającego odnośnie określenia perspektywy dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego w analizie ekonomicznej):
<table>
<tr>
<td>Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?</td>
<td>NIE</td>
<td>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (tj. NFZ i pacjenta). W analizie nie uwzględniono odpłatności dla pacjentów powyżej 75 roku życia związanych z art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1. Przyjęcie ww. odpłatności wiązałoby się z przyjęciem dodatkowej perspektywy.</td>
</tr>
</table>
Komentarz: Finansowanie preparatu w ramach tzw. listy „S" stanowi oddzielną decyzję refundacyjną, podejmowaną przez Ministra Zdrowia (po zasięgnięciu opinii Prezesa AOTMiT) bez możliwości wnioskowania o taki rodzaj refundacji przez podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciela (tj. wnioskodawcę). Refundacja preparatu Eliquis® na podstawie art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej .... (tj. bezpłatnie dla osób po ukończeniu 75 roku życia) nie jest zgodna ze złożonym wnioskiem.
W ramach przygotowywania analiz HTA dla preparatu Eliquis® nie analizowano finansowania leków bezpłatnych dla osób, które ukończyły 75. rok życia (tzw. Lista „S"), z uwagi na fakt, że finansowanie w ramach tej listy nie było przedmiotem wniosku refundacyjnego.

Ponadto w analizie dla leku Eliquis® nie brano także pod uwagę technologii opcjonalnych znajdujących się na liście „S". W momencie przygotowywania analiz nie były dostępne dane o wielkości refundacji preparatów w obrębie tej listy. Tym samym nie uzyskano by wiarygodnych informacji, jaka część wnioskowanej populacji mogła korzystać z leków dostępnych na liście „S" i tym samym, jak wpływałoby to na całkowite koszty poszczególnych leków.

Warto także zaznaczyć, że analitycy Agencji AOTMiT przygotowujący aktualizację analizy ekonomicznej w ramach analizy weryfikacyjnej preparatu Lixiana® (wnioskowane to samo wskazanie co dla preparatu Eliquis®) również nie analizowali zapisów przytaczanej ustawy i nie uwzględniali finansowania leków w ramach listy „S". Biorąc pod uwagę powyższe rozpatrywanie wariantu analizy wrażliwości z uwzględnieniem zapisów ustawy o finansowaniu świadczeń w populacji powyżej 75 r.ż. jest niezasadne i nie poparte rzetelnymi danymi statystycznymi, przez co także niewiarygodne.
</td>
</tr>
<tr>
<td>Rozdz. 5.3.1. str. 81</td>
<td>
Treść w AWA (uwaga dotycząca oceny danych wejściowych do modelu analizy ekonomicznej):

W modelu po wystąpieniu klinicznie istotnego mniejszego krwawienia pacjent przerywa leczenie na dwa dni i następnie powraca do stosowania uprzedniej terapii. Autorzy analizy, w raporcie przedłożonym Agencji, opisują, iż dane założenie przyjęli na podstawie konsultacji z ekspertami. Natomiast wyniki, przedstawionej przez wnioskodawcę, ankiety eksperckiej nie poruszają kwestii czasu przerwania leczenia po wystąpieniu CRNMB.

Komentarz: Założenie o czasie przerwy w leczeniu po wystąpieniu klinicznie istotnego mniejszego krwawienia zostało przyjęte na podstawie opinii ekspertów na etapie tworzenia modelu (zostało zadane ekspertom przez autorów pierwotnego modelu). Autorzy analizy z kolei, którzy korzystali z modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę, nie modyfikowali jego struktury, a jedynie dostosowywali koszty do warunków polskich.
</td>
</tr>
<tr>
<td>Rozdz. 5.3.2, Str. 83,</td>
<td>
Treść w AWA (uwaga dotycząca kosztu komparatorów, uwzględnionych w analizach wnioskodawcy).
<u>Koszty</u>
W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych cen dla komparatorów. Biorąc pod uwagę duży wpływ cen leków na wartość ICUR i duże prawdopodobieństwo występowania mechanizmów dzielenia ryzyka dla innych leków z grupy NOAC w opinii Agencji należałoby przetestować w ramach analizy wrażliwości odmienne ceny komparatorów.
</td>
</tr>
</table>

Rozdz. 6.3.1, str. 94, Rozdz. 11, str. 111	Szacowanie kosztów komparatorów, tj. Xarelto i Pradaxa oparto na cenach z Obwieszczenia MZ z 25.10.2016. Natomiast zgodnie z wytycznymi HTA *dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka.* Przeprowadzona AWB wnioskodawcy wykazała, że objęcie refundacją leku Eliquis we wnioskowanych wskazaniach wiąże się z oszczędnościami zarówno w I jak i II roku analizy bez względu na przyjętą perspektywę. Oszczędności, które wykazano w AWB w głównej mierze wynikają z niższej ceny wnioskowanego leku oraz przejęcia przez apiksaban rynku dabigatranu i rywaroksabanu, w głównej jednak mierze zmaleje udział tego pierwszego na korzyść wnioskowanego leku. W związku z tym zmniejszą się wielkości dopłat pacjentów. Należy mieć na uwadze fakt, że przyjęte przez wnioskodawcę koszty komparatorów wynikają z ich cen z Obwieszczenia MZ. Przyjmując rzeczywiste ceny Pradaxa i Xarelto oraz zakładając, że wnioskowana technologia przejmie jednak część udziałów terapii standardowej, można się spodziewać, że generowane oszczędności związane z refundacją Eliquis byłyby niższe. **Komentarz:** Przedmiotem wniosku jest objęcie leku Eliquis® refundacją w kategorii dostępny w aptece w określonym stanie klinicznym. W związku z poufnością ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka, zawartych dla leków wybranych na komparatory dla Eliquis® brak jest dostępu do jakiejkolwiek informacji o istnieniu takich instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) oraz o cenach z ich uwzględnieniem. Jakiekolwiek szacowanie wartości cen z uwzględnieniem obowiązujących instrumentów dzielenia ryzyka nie jest możliwe, a wszelkie próby szacowania takich cen byłyby niewiarygodne. Zarówno w komunikatach NFZ odnośnie ilości i wartości zrefundowanych leków po kodach EAN, jak i w Ogólnopolskim Systemie Ochrony Zdrowia nie można znaleźć informacji o cenach leków wybranych na komparatory z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka. Komunikaty NFZ podają koszt Płatnika – a ten jest liczony do wysokości limitu refundacji (a nie na podstawie cen każdego leku) - natomiast w bazie OSOZ ceny opakowań refundowanych komparatorów - na dzień składania wniosku - były równe cenom zamieszczonym w aktualnym na ten dzień Obwieszczeniu MZ. Przedmiotem wniosku o finansowanie preparatu Eliquis® jest umieszczenie tego leku na liście refundacyjnej w ramach grupy limitowej 22.0. W związku z tym autorzy raportu przyjęli założenie, w którym odnoszą się do kosztów poszczególnych preparatów z listy, stanowiących technologię alternatywną dla apiksabanu, zgodnych z zapisem Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 listopada 2016 r., co biorąc pod uwagę powyższe wyjaśnienia jest zasadne.
Rozdz. 6.1.2., str. 88, Rozdz. 6.3. tab. 52 str. 93 i 94,	Treść w AWA (uwaga dotycząca poziomu odpłatności, z jaką lek Eliquis powinien być wydawany w przypadku objęcia refundacją): Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 22.0 z odpłatnością 30%. Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0. Niemniej jednak zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej. Miesięczny koszt stosowania leku Eliquis przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, więc wnioskowane prezentacje leku powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową. **Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?** — TAK/? — Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności 30% został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0. Niemniej jednak zgodnie z uwagą opisaną w rozdziale *6.1.2 Dane wejściowe do modelu*, na podstawie art. 14 ustawy o refundacji, lek Eliquis kwalifikuje się do odpłatności ryczałt.

Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	?	Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności 30% został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0. Niemniej jednak zgodnie z uwagą opisaną w rozdziale *6.1.2 Dane wejściowe do modelu*, na podstawie art. 14 ustawy o refundacji, lek Eliquis kwalifikuje się do odpłatności ryczałt.	
		Zakłada się włączenie wnioskowanego leku do istniejącej	

Rozdz. 6.4., str. 97 i rozdz. 11 str. 110

Lek ma być dostępny w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta, jednak zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej wnioskowany lek powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową. Przyjmując odpłatność ryczałtową należy spodziewać się wzrostu wydatków na apiksaban z perspektywy NFZ.

Komentarz: Objęcie apiksabanu odpłatnością ryczałtową jest scenariuszem nierealnym. Nie ma więc zagrożenia wzrostem wydatków dla budżetu płatnika publicznego. W praktyce leki są kwalifikowane do określonych kategorii odpłatności na podstawie kosztu miesięcznej terapii leku stanowiącego limit w określonej grupie limitowej. Proponowany przez Wnioskodawcę poziom odpłatności został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0. Refundowane obecnie leki NOAC (dabigatran i rywaroksaban) również kwalifikują się do odpłatności ryczałtowej, a są refundowane z odpłatności 30%. Podobne podejście do kwestii finansowania przyjęto we wniosku o finansowanie leku Lixiana®, ocenianym przez AOTMiT. Lek ten otrzymał pozytywną rekomendacje Prezesa AOTMiT. Nie ma przesłanek, dla których lek Eliquis® miałby być potraktowany przez Ministerstwo Zdrowia preferencyjnie i przez to w odmienny sposób niż pozostałe leki z grupy NOAC finansowany. Umieszczenie leku Eliquis na wykazie leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową jest scenariuszem nieprawdopodobnym.

Rozdział 6.3, tab. 52., str. 93,

Treść w AWA (uwaga dotycząca oszacowania liczebności populacji w AWB):

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Liczebność populacji oszacowana została na postawie prognozowanej liczby osobomiesięcy terapii i średniego czasu leczenia. Oba te parametry są niepewne i obarczone ryzykiem błędu, ponieważ opierają się na danych sprzedażowych DGL NFZ. Oszacowanie populacji w scenariuszu nowym i istniejącym przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych NOAC, nie uwzględniając przejmowania udziałów rynkowych HDCz i VKA.

Rozdz. 6.3.1., str. 94-95,

Populację docelową dla preparatu Eliquis będą stanowić pacjenci z zatorowością płucną (ICD-10 I26) oraz z zakrzepicą żył głębokich (według oszacowań wnioskodawcy liczba ta wyniosła w 2011 r. 43 735 pacjentów, a w roku 2015 40 793 pacjentów). Są to pacjenci, którzy w praktyce klinicznej mają możliwość stosowania HDCz i VKA, natomiast oszacowanie populacji w scenariuszu nowym i istniejącym przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych NOAC, nie uwzględniając przejmowania udziałów rynkowych HDCz i VKA. **Pominięcie w analizie HDCz i VKA jako znacznie tańszych komparatorów dla apiksabanu wpłynęło na wykazanie przez wnioskodawcę wyższych oszczędności inkrementalnych wynikających z refundacji wnioskowanej technologii. Ze względu na powyższe ograniczenie, wyniki analizy wpływu na budżet należy interpretować z ostrożnością.**

Rozdz. 6.3.1., str. 95,	Przyjęta w AWB długość terapii NOAC, a w szczególności czas profilaktyki, została oszacowana na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla Xarelto. Jak zauważa sam wnioskodawca, istnieje niepewność co do przeznaczenia opakowania 15 mg, 14 tabl. (patrz *6.1.2 Dane wejściowe – ograniczenia wg wnioskodawcy*). W związku z tym długość terapii i pozostałe kluczowe dane obliczone na tej podstawie, np. liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, czy udział poszczególnych prezentacji leku Eliquis, mogą być niedoszacowane. Poza tym, przyjęta długość terapii NOAC nie jest zgodna z długością założoną w AE (6 miesięcy leczenia i 12 miesięcy profilaktyki). Co więcej, wg otrzymanej opinii eksperta profilaktyka nawrotowej ZŻG/ZP u pacjentów z małym/umiarkowanym ryzykiem powikłań krwotocznych zaleca się leczenie przewlekłe (bezterminowe). Tym bardziej przyjęta w modelu długość profilaktyki wynosząca 1,6 miesiąca budzi zastrzeżenia.
Rozdz. 11, str. 110-111	Głównym ograniczeniem zidentyfikowanym przez analityków jest szacowanie populacji w scenariuszu istniejącym i nowym na podstawie danych sprzedażowych NFZ dot. leków z grupy NOAC. Nie uwzględnienie pacjentów stosujących terapię standardową prowadzi do niedoszacowania populacji, a co za tym idzie, kosztów stosowania Eliquis, czyli dwóch kluczowych elementów AWB. Ma to także poparcie w opinii ekspertów uzyskanych przez Agencję, którzy twierdzą że nie tylko leki NOAC ale też pozostałe przeciwkrzepliwe zostaną częściowo zastąpione przez apiksaban w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.
	Komentarz: W odniesieniu do zarzutu, że oparto się na danych sprzedażowych NFZ, co może być źródłem niepewności: Wytyczne Oceny Technologii Medyczych AOTM (2016, wersja III, rozdz. 5.1.4, str. 47) wskazują, że *„w przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne"*. Analizowany problem decyzyjny stanowi właśnie taką sytuację. Brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych dot. zakrzepicy żył głębokich, czy zatorowości płucnej z terenu Polski. Upowszechnione w piśmiennictwie oszacowania (np. zapadalność na zatorowość płucną na poziomie ok. 36 tys. chorych rocznie) zostały oparte na szacunkach WHO dot. zapadalności na zatorowość płucną, opartych na danych z innych państw, nie z terenu Polski. Szacowanie wielkości tych populacji na bazie kodów ICD-10 w danych NFZ jest znacząco utrudnione, na co wskazują dane NFZ pozyskane przez AOTMiT i zaprezentowane w AWA Lixiana (2016). Trudno sobie wyobrazić sytuację, w której oparcie się na danych o wielkości refundacji publikowanych przez NFZ, prowadziłoby do bardziej precyzyjnych oszacowań i byłoby bardziej uzasadnione. Dane NFZ dot. refundacji rywaroksabanu we wnioskowanych wskazaniach pochodzą z mniej więcej 3-letniego okresu (dostępnych ok. 40 oszacowań), dane dot. dabigatranu – mniej więcej z okresu 1,5 roku (dostępnych ok. 20 oszacowań). Analizowanych okresów jest tak wiele, że wiarygodność obrazu wielkości i dynamiki zmian na rynku NOAC jest bardzo wysoka. To co wpływa bezpośrednio na wydatki Płatnika publicznego na refundację leków, to liczba opakowań leku, które musi zrefundować. W omawianej analizie BIA, prognozowana liczba opakowań Eliquis, które płatnik będzie musiał zrefundować, jeśli MZ podejmie pozytywną decyzję refundacyjną, jest oparta bezpośrednio na danych o wielkości refundacji NFZ z lat 2013-2016 i ich analizie. Faktycznie, istnieje niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą przyjmować Eliquis i co do długości terapii, ale nie co do wartości iloczynu: liczba pacjentów przyjmujących Eliquis x długość terapii = zapotrzebowanie na lek w opakowaniach (przenoszące się bezpośrednio na obciążenie Płatnika publicznego refundacją). Całkowite zapotrzebowanie na Eliquis (wyrażone w opakowaniach) w analizie BIA jest oparte bezpośrednio na wiarygodnych danych NFZ. Zidentyfikowana niepewność dotyczy tego, czy Eliquis będzie przyjmowany przez większą liczbę pacjentów, ale krócej, czy też przez mniejszą liczbę pacjentów, ale dłużej. Nie dotyczy wartości iloczynu: liczba pacjentów x długość terapii, który odnosi się bezpośrednio do analizowanych danych NFZ. Analiza danych NFZ wskazuje, że przejmowanie przez leki NOAC udziałów VKA i HDCz ma

	miejsce, a dynamika tego procesu ma charakter liniowy (choć w związku ze wzrostem dopłat pacjentów od listopada 2016 do poziomu min. ok. 150 zł za miesięczną terapię może ulec ograniczeniu). Wspomniane przejmowanie udziałów VKA i HDCz przez leki NOAC zostało odzwierciedlone w scenariuszu istniejącym podstawowym oraz scenariuszu istniejącym maksymalnym oraz scenariuszach nowych – najbardziej prawdopodobnym i maksymalnym. Nie wydaje się, żeby wprowadzenie trzeciego leku z grupy NOAC, po ok. 4 latach refundacji NOAC w analizowanych wskazaniach, przy wzroście dopłat pacjentów (do min. 150 zł miesięcznie) w związku z obniżeniem limitu w grupie, mogło ten proces jeszcze dodatkowo przyspieszyć, ponad to co obserwowano przez ostatnie 3 lata. Zwraca na to uwagę w swoim stanowisku prof. Nawrot (AWA, str. 103, tab. 57): *„wprowadzenie nowego leku o tych samych wskazaniach może spowodować dzięki elementowi zdrowej konkurencji obniżenie wyjściowej ceny wszystkich dostępnych leków o podobnym działaniu. Wprowadzenie na listy refundacyjne drugiego leku z grupy inhibitorów czynnika Xa w tym wskazaniu nie powinno już spowodować szerszej ich ordynacji a tym samym większego obciążenia dla budżetu państwa."*

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy[6]

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.

[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.)

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.