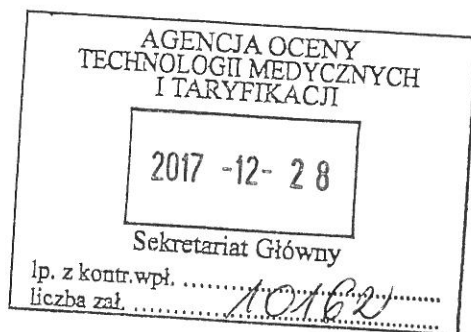




Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.3.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Epclusa (sofosbuvir/welpatasvir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD- 10 B 18.2)”, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypem 1 HCV

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:

PAWEŁ MIERZEJEWSKI

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

OT.4331.3.2017

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 zaznaczyć tylko 1 pole

☒ Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

☐ Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 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.

nie dotyczy

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

28/12/2017

Dyrektor ds. Kontaktów Zewnętrznych,
Refundacji i Cen
[Podpis]

Paweł Mierzejewski

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.6 Tabela 15	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz Rozporządzeniem MZ dotyczącym wymagań względem analiz oceny technologii medycznych, komparatorem powinna być terapia refundowana, która będzie w praktyce zastępowana przez interwencję ocenianą. Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że lek Epclusa będzie w pierwszej kolejności zastępował dostępną technologię o zbliżonym składzie tj. produkt Harvoni. Ponieważ na dzień złożenia wniosku lek Harvoni był drugim co do częstości preparatem, stosowanym w ramach programu lekowego B.71 w analizach jako komparatory uwzględniono dwie najczęściej stosowane w momencie składania wniosku refundacyjnego terapie, czyli Harvoni oraz Viekirax, których wykorzystanie stanowiło wtedy przeszło 90% realizacji programu lekowego B.71. Zużycie preparatu Zepatier wykazuje w chwili obecnej tendencję wzrostową, jednak dane o tym fakcie nie były dostępne na dzień złożenia wniosku, a zgodnie z obowiązującym stanem prawnym analizy powinny być aktualne i oceniane wg stanu na dzień jego złożenia. Abstrahując od kwestii formalnych, preparat Zepatier był oceniany przez AOTMiT w ub. roku (2016) i w ramach przeprowadzonej oceny został uznany za terapię o podobnej skuteczności jak lek Viekirax, zatem wyniki porównania Epclusa vs Viekirax można traktować jako reprezentatywne również dla porównania Epclusa vs Zepatier.
Rozdz. 4.1.4 Strona 33 (Brak badań H2H..._	W ramach jednego z badań RCT przeprowadzono bezpośrednie porównanie VEL/SOF względem PLC, które wykazało, że w grupie kontrolnej żaden pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie, co potwierdza całkowity brak efektu placebo w tej jednostce chorobowej w odniesieniu do SVR. Jednocześnie uzasadnia to wnioskowanie o skuteczności danego leku na podstawie badań jednoramiennych, gdyż efekt uzyskany w grupie pacjentów leczonych danym lekiem w całości należy przypisać zastosowanej terapii. Zarówno preparat Epclusa, jak również pozostałe komparatory pozwalały uzyskać SVR12 u 95-100% pacjentów, a uzyskiwany efekt cechował się dużą spójnością pomiędzy badaniami (niezależnie od ich liczebności i warunków realizacji). Tym samym tezę o zbliżonej skuteczności wirusologicznej ocenianych preparatów należy uznać za dobrze udowodnioną, co potwierdzają wyniki licznych przeglądów systematycznych jak i wytyczne praktyki klinicznej. Przewaga preparatu Epclusa nad dotychczas dostępnymi formami terapii w mniejszym stopniu dotyczy skuteczności wirusologicznej, natomiast przede wszystkim polega na:

	1) szerokim spektrum działania (aktywność wobec wszystkich znanych genotypów HCV), 2) dawkowaniu 1 raz na dobę, 3) możliwości stosowania w pełnej populacji pacjentów z WZW C, w tym również u chorych z niewyrównaną marskością wątroby, 4) eliminacji rybawiryny z terapii (u większości pacjentów), co przekłada się na korzystny profil bezpieczeństwa (zbliżonym do placebo). 5) ujednoliceniu okresu prowadzenia terapii do 12 tygodni, niezależnie od stanu zaawansowania choroby, oraz zakażenia różnymi genotypami wirusa. 6) korzystnym profilem bezpieczeństwa zbliżonym do placebo (w schematach bez rybawiryny).
Rozdz. 4.1.4 Strona 33 (Brak danych o przeżyciu całkowitym...)	SVR12 jest uznawany za wskaźnik trwałego wyleczenia i jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej do oceny efektów leczenia zakażeń HCV. Istnieje szereg długoterminowych badań klinicznych potwierdzających zależność pomiędzy eradykacją wirusa z organizmu (uzyskanie SVR12) a redukcją ryzyka późnych powikłań wątrobowych. SVR12 jest rekomendowany przez EMA i FDA jako wskaźnik skuteczności wykorzystywany przy rejestracji leków przeciw HCV. Z uwagi na specyfikę jednostki chorobowej oczekiwanie na potwierdzenie skuteczności terapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego związane byłoby z koniecznością projektowania badań kontrolowanych placebo, trwających co najmniej kilkanaście lat, co po pierwsze byłoby nieetyczne, a po drugie odsunęłoby w czasie decyzję o rejestracji i refundacji nowych leków przeciwwirusowych (nadal stosowalibyśmy peginterferon i rybawirynę, które zresztą również nie posiadały udowodnionej skuteczności odnośnie klinicznie istotnych punktów końcowych, a pomimo licznych i dobrze potwierdzonych działań niepożądanych były stosowane powszechnie zanim pojawiły się leki działające bezpośrednio na wirusa HCV).
Rozdz. 4.1.4 Strona 33 (Część wyników (...)) pochodzi z badań o niskiej wiarygodności ...	Wskazane badania cechują się metodyką której dobór został podyktowany ocenianym obszarem badawczym, a w obszarach które oceniają stanowią właściwe źródło danych. Badania Pianko 2015 i Everson 2015 to badania II fazy z randomizacją, które zostały zaprojektowane w celu identyfikacji najbardziej optymalnych schematów terapeutycznych, stąd duża liczba ramion oraz stosunkowo mała liczebność pojedynczego ramienia. Badania zostały prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone (prawidłowa metoda randomizacji, analiza statystyczna, kompletność obserwacji), a jednym ograniczeniem jest brak zaślepienia, co po pierwsze jest dość częste w badaniach II fazy, a po drugie w przypadku oceny obiektywnych punktów końcowych bez efektu placebo (SVR12) – ma niewielkie znaczenie. Ponadto warto zwrócić uwagę, że oprócz powyższych badań o specyficznej konstrukcji dla terapii VEL/SOF istnieje

	badanie III fazy (ASTRAL-1), z prawidłowo przeprowadzoną randomizacją i podwójnym zaślepieniem, potwierdzające wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa VEL/SOF. Pozostałe 2 wskazane badania (Asselah 2016, ASTRAL-5) to próby jednoramienne obejmujące specyficzne grupy pacjentów i przeprowadzone celem potwierdzenia i uzupełnienia wniosków płynących z głównych badań klinicznych (np. ASTRAL-1). Badanie Asselah 2016 obejmowało pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu ASTRAL-1 i byli w nim przydzieleni do grupy otrzymującej placebo. Z oczywistych względów wszyscy otrzymali terapię VEL/SOF, a uzyskane wyniki należy rozpatrywać jako uzupełnienie głównego badania (ASTRAL-1). Ponadto w skali oceny badań jednoramiennych wg NICE otrzymało ono 7 punktów na 8 możliwych. Z kolei badanie POLARIS-2 to jednoramienne badanie kliniczne obejmujące pacjentów z koinfekcją HIV, którego celem jest potwierdzenie wyników uzyskanych w populacji ogólnej w ramach badania ASTRAL-1. Podsumowując, różnorodność badań klinicznych, w ramach których oceniano schemat VEL/SOF wynika po pierwsze ze specyfiki choroby (<i>brak efektu placebo, zróżnicowane populacje</i>), a po drugie z ogólnych zasad przyjętych przy planowaniu badań dla danego leku (<i>najpierw badania I i II fazy, mniej restrykcyjne metodycznie, a dopiero w drugiej kolejności badanie kluczowe, o najwyższych standardach jakości</i>). Nie stanowi to zatem ograniczenia, lecz świadczy o dobrze zaplanowanym i kompleksowym programie badawczym.
Rozdz. 4.1.4 Strona 33 (Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat VEL/SOF u pacjentów po nieskuteczności schematu zawierającego inhibitor NS5A).	Dowody na skuteczność schematu VEL/SOF w populacji pacjentów po nieskuteczności inhibitorów NS5A zostały przedstawione w Rozdziale A.5 Analizy klinicznej. Badanie to (Gane 2016) nie zostało wprowadzone do głównej części analizy gdyż nie spełniało przyjętych <i>a priori</i> kryteriów włączenia i wykluczenia (zgodnie z protokołem przeglądu systematycznego wykluczano badania, w których populację stanowili pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem schematów niedostępnych w polskiej praktyce klinicznej), aczkolwiek ze względu na fakt, że stanowiło ono jedyne źródło danych dla populacji po nieskuteczności inhibitorów NS5A, jego wyniki zostały zaprezentowane w aneksie. Podejście takie pozwoliło z jednej strony zachować reżim metodyczny przeglądu systematycznego, a z drugiej zaprezentować istotne dane dot. skuteczności VEL/SOF w specyficznej subpopulacji chorych.
Rozdz. 5.3, Tabela 51 (komparator), uwaga powtórzona uwaga powtórzona w	Odpowiedź na niniejszą uwagę zawarto powyżej w odpowiedzi na uwagę Agencji w rozdz. 3.6. Dodatkowo uzasadnienie wyboru komparatorów zostało uzupełnione w odpowiedzi na uwagi Agencji w piśmie dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA. W tym miejscu warto natomiast jeszcze raz podkreślić, że na dzień złożenia analiz, sprzedaż preparatów Zepatier oraz Daklinza, w porównaniu z pozostałymi dostępnymi lekami była znikoma, stąd

rozd. 5.3.1, str. 64	ich pominięcie było w pełni uzasadnione.
Rozdz. 5.3, Tabela 51 (skuteczność), uwaga powtórzona w rozdz. 5.3.1, str. 63 oraz w rozdz. 5.3.2, str. 65	Odpowiedź na niniejszą uwagę zawarto powyżej w odpowiedzi na uwagę Agencji w rozdz. 4.1.4 na str. 33. W analizie ekonomicznej w zakresie skuteczności odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie przyjęto na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej.
Rozdz. 5.3.1, str. 64 (horyzont czasowy)	Wybór dożywotniego horyzontu czasowego został podyktowany specyfiką analizowanej jednostki chorobowej, której konsekwencje ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT <i>„horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów”</i> oraz <i>„w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność”</i>. Istnieją dowody naukowe (przedstawione m. in. w APD) potwierdzające, że różnice w skuteczności porównywanych leków (mierzone SVR12) w dłuższym horyzoncie czasowym (kilkanaście lat) przekładają się na redukcję zdarzeń klinicznych (powikłania wątrobowe, zgony) oraz poprawę jakości życia, a w konsekwencji również na niższe koszty leczenia powikłań WZW-C. Tym samym wybór dożywotniego horyzontu czasowego jest w pełni uzasadniony. Ograniczenie analiz do horyzontu czasowego badań skutkowałoby całkowicie błędnymi wnioskami i sprowadzałoby się do porównania kosztu terapii, co w świetle zasad oceny technologii medycznych jest błędne, gdyż doprowadziłoby do dostarczenia decydentowi informacji niepełnych, aktualnych „tu i teraz”, ale nie uwzględniających tego co może się stać w przyszłości. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla krótszego horyzontu czasowego (do ukończenia 60 r.ż. przez pacjenta), a ponadto w odpowiedzi na uwagi Agencji w piśmie dot. minimalnych wymagań uwzględniono również dodatkowy scenariusz, z jeszcze krótszym horyzontem czasowym (do ukończenia 50 r.ż.), co dla większości z przeprowadzonych porównań potwierdziło stabilność wyników pod względem jakościowym. Warto zaznaczyć, że wszystkie ocenione w ostatnich latach przez AOTMiT analizy ekonomiczne dotyczące WZW-C zostały przeprowadzone w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dożywotni horyzont czasowy został również przyjęty przez NICE w analizie ekonomicznej dla preparatu Epclusa.

	Analiza ekonomiczna, na podstawie której rekomendację wydała agencja CADTH, została przeprowadzona z kolei z uwzględnieniem 30-letniego horyzontu czasowego, który biorąc pod uwagę średni wiek chorych z przewlekłym WZW-C jest bliski horyzontowi całego życia.
Rozdz. 5.3.1, str. 64 (brak możliwości weryfikacji modelu)	Kwestia możliwości zmiany ustawień była podnoszona w ramach odpowiedzi na uwagi Agencji dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA. Wnioskodawca przedstawił szczegółową informację odnośnie tego, że przewiduje taką możliwość, a ponadto w sposób szczegółowy przedstawił informację jakie należy wprowadzić ustawienia, aby możliwa była zmiana wybranych parametrów modelu. Dodatkowo nadmienia się, że: modyfikacja parametrów wejściowych w modelu możliwa jest na arkuszu „Scenario” (dla parametrów testowanych w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości: wariant podstawowy oraz warianty alternatywne). Ponadto na dalszych arkuszach ze szczegółowymi danymi dla poszczególnych grup parametrów (np. „Patient characteristic”, „Treatment efficacy”, itd.) możliwe jest dla większości zmiennych wprowadzenie dowolnej wartości, przy której zostaną wygenerowane wyniki analizy.
Rozdz. 5.3.1, str. 64 (SVR 24)	Zgodnie z treścią programu lekowego B.71, w przypadku prowadzenia terapii za pomocą uwzględnionych w analizie ekonomicznej leków w ramach monitorowania leczenia ostatnie oznaczenie markera HCV RNA odbywa się po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Ponadto, jak przedstawiono w rozdziale 1.5 analizy ekonomicznej (metodyka analizy), uzyskanie SVR12 stanowi istotny czynnik predykcyjny dla uzyskania SVR24, a zgodność obu parametrów wynosi 99% (źródło: ChPL Sovaldi).
Rozdz. 5.3.2, str. 65 (skuteczność VEL/SOF po niepowodzeniu NS5A oraz możliwość terapii VEL/SOF po niepowodzeniu leków zawierających inhibitor NS5A)	Do uwag i zastrzeżeń dot. skuteczności klinicznej ustosunkowano się powyżej (w części dot. analizy klinicznej). Należy zaznaczyć, że skuteczność terapii ocenianym lekiem w populacji pacjentów zakażonych GT1 nowo leczonych oraz tych, u których wcześniejsze leczenie schematami zawierającymi NS5A zakończyło się niepowodzeniem jest zbliżona. W związku z powyższym wyniki analizy ekonomicznej dla pacjentów nowo leczonych można uznać za tożsame z wynikami w populacji po niepowodzeniu terapii zawierającej NS5A.
Rozdz. 6.3, Tabela 59, uwaga powtórzona w rozdz. 6.3.1, str. 75 (udziały Epcusa)	Przyjęte w analizie wpływu na budżet prognozowane rozpowszechnienie terapii VEL/SOF ma charakter arbitralny, zaś autorzy analizy świadomi są co do jego niepewności. Z tego względu w analizie przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości (opis założeń w rozdziale 2.7.3 dokumentu analizy), w ramach których uwzględniono 100% rozpowszechnienie terapii VEL/SOF w odniesieniu do teoretycznego scenariusza, w którym

	terapią zastępowaną jest najtańsza lub najdroższa z dostępnych dla pacjentów na czas przeprowadzenia analizy.
Rozdz. 6.3.1, str. 75 (liczebność populacji)	Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono dane z analizy weryfikacyjnej dla preparatu Zepatier. Spośród wszystkich dostępnych (i opisanych w dokumencie BIA) źródeł danych oszacowania na tej podstawie prowadziły do największej liczebności populacji docelowej, co zostało uznane za podejście konserwatywne. Zgodnie z informacją podaną w AWA dla preparatu Zepatier liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.2 (a więc stosujących terapię interferonowe) w 2016 roku wynosiła 3883. W związku z powyższym przy wykorzystaniu standardowych metod prognozowania wyliczono (zakładając stały trend), że w 2017 roku w programie B.2 pozostanie 2226 pacjentów. Wartość ta została uwzględniona w wariancie podstawowym BIA, natomiast mając na uwadze, że powyższe oszacowania najpewniej są zawyżone, z uwagi na coraz większą dostępność terapii bezinterferonowych, w wariancie A1 analizy wrażliwości przetestowano wydatki płatnika w przypadku gdyby terapię interferonową zostały całkowicie zastąpione przez DAA. Wariant A1 analizy wrażliwości najlepiej odzwierciedla zatem aktualne dane dotyczące rozpowszechnienia terapii interferonowych, zacytowane w AWA dla preparatu Epclusa (1,31%), które jednak nie były dostępne w momencie składania wniosku refundacyjnego. Warto jednocześnie podkreślić, że różnica w wydatkach inkrementalnych pomiędzy wariantem podstawowym a wariantem bazowym jest niewielka (około 2-3mln rocznie), biorąc pod uwagę całkowite wydatki płatnika związane z leczeniem HCV.
Rozdz. 6.3.1, str. 75 (brak Zepatier)	Jak wyjaśniono w odpowiedzi na część powyższych uwag, w momencie opracowywania analizy BIA oraz w dniu złożenia wniosku udział preparatu Zepatier w rynku był znikomy. Z danych zamieszczonych w AWA wynika, że obecnie udział ten wzrósł, a średni koszt terapii Zepatier będzie niższy niż koszt komparatorów uwzględnionych w analizach. Tym niemniej rzeczywiste koszty terapii poszczególnymi schematami alternatywnymi (Zepatier, Harvoni, Viekirax) podlegają ciągłym zmianom, dlatego wyniki zaprezentowane w analizach zgodnie rozporządzeniem dot. minimalnych wymagań (czyli na dzień złożenia wniosku) mogą nie być aktualne w momencie oceny, a tym bardziej w momencie podejmowania decyzji przez płatnika. Mając na uwadze dynamicznie zmieniające się otoczenie rynkowe w tym obszarze Wnioskodawca zamierza przedstawić korzystną propozycję cenową w trakcie negocjacji z Komisją Ekonomiczną.
Rozdz. 6.3.1, str. 75 (brak schematów 8 tygodniowych)	Zgodnie z zapisami ChPL dla preparatu Viekirax od lutego 2017 roku, u pacjentów uprzednio nieleczonych zakażonych wirusem o genotypie 1b z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby można rozważyć leczenie trwające 8 tygodni. Na dzień

	składania wniosku opcja 8 tygodniowej terapii była nowa i nie odnaleziono informacji u jakiego odsetka pacjentów rzeczywiście krótsza terapia mogłaby być stosowana, a z informacji uzyskiwanych od ekspertów klinicznych, a także z rozmów z przedstawicielami MZ wynikało, że w praktyce klinicznej dominuje terapia 12-tygodniowa.
Rozdz. 6.3.1, str. 75 (niedoszacowanie wyników analizy), uwaga powtórzona w rozdz. 6.4, str. 77	Odpowiedź na niniejszą uwagę zawarta jest w odpowiedzi na wcześniejsze uwagi.

* 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

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.

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.