

W odpowiedzi na uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM-DS-4350-06-2012, dotyczącej produktu leczniczego Egiramlon, konieczne wydaje się zaznaczenie, iż analiza weryfikacyjna Agencji (AWA) nie jest jedynie audytem analiz wnioskodawcy, ale przede wszystkim ma na celu stwierdzenie ograniczeń, tak przyjętych w analizie założeń i rozwiązań, jak i samego problemu decyzyjnego.

Niepewność we wnioskowaniu na podstawie wyników z przedłożonych analiz oraz uwagi Agencji odnoszące się do ograniczeń, niejednokrotnie nie wynikają bezpośrednio z nieprawidłowości w samych analizach HTA, a przede wszystkim z braku dostępu do niezbędnych danych umożliwiających jednoznaczną decyzję refundacyjną.

**Uwagi EGIS Polska:**

Uwaga	Komentarz Agencji																								
1.	<p>Uwaga w AWA dotyczy kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, które nie uwzględniały monoterapii ramiprylem, bądź amlodypiną, jako komparatorów, mimo założenia, że takie porównanie, jako dodatkowe, będzie przeprowadzane.</p> <p>Kryteria selekcji badań, jako predefiniowane, określają zakres szukanych, a nie odnalezionych informacji. Nie umieszczenie jako punktu końcowego jakości życia, oznacza to, że nie była ona brana pod uwagę przy wyszukiwaniu, a nie, że nie zostały odnalezione badania oceniające ten punkt końcowy.</p>																								
2.	<p>W AW zabrakło konsekwencji w kwestii równoważności produktu złożonego i terapii skojarzonej jego składnikami: najpierw terapia skojarzona RAM+AML uznawana jest za główny komparator dla Egiramlonu, następnie wobec małej liczby badań obie interwencje traktowane są wymiennie, po czym w analizie ekonomicznej ponownie się je porównuje.</p>																								
3.	<p>Agencja podtrzymuje uwagi podniesione w analizie weryfikacyjnej Agencji.</p> <p><b>Tabela 1. Przykładowe wartości generowane przy użyciu modelu wnioskodawcy</b></p> <table border="1" data-bbox="300 1317 1394 2020"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 1317 834 1473">Założenia modelu: Grupa limitowa: osobna grupa limitowa Komparator: Terapia kojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna</th> <th data-bbox="834 1317 1070 1473">Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy</th> <th data-bbox="1070 1317 1394 1473">Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1473 834 1518">Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1473 1070 1518">■■■ PLN</td> <td data-bbox="1070 1473 1394 1664" rowspan="4" style="background-color: red; text-align: center; vertical-align: middle;"><b>107 045 PLN</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1518 834 1563">Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1518 1070 1563">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1563 834 1608">Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1563 1070 1608">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1608 834 1664">Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1608 1070 1664">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1664 834 1821">Założenia modelu: Grupa limitowa: Grupa limitowa 41.0 Komparator: Terapia kojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna</td> <td data-bbox="834 1664 1070 1821">Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy</td> <td data-bbox="1070 1664 1394 1821">Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1821 834 1865">Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1821 1070 1865">■■■ PLN</td> <td data-bbox="1070 1821 1394 2020" rowspan="4" style="background-color: green; text-align: center; vertical-align: middle;"><b>105 801 PLN</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1865 834 1910">Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1865 1070 1910">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1910 834 1955">Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1910 1070 1955">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1955 834 2020">Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1955 1070 2020">■■■ PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Założenia modelu: Grupa limitowa: osobna grupa limitowa Komparator: Terapia kojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna	Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy	Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej	Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	<b>107 045 PLN</b>	Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Założenia modelu: Grupa limitowa: Grupa limitowa 41.0 Komparator: Terapia kojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna	Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy	Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej	Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	<b>105 801 PLN</b>	Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN
Założenia modelu: Grupa limitowa: osobna grupa limitowa Komparator: Terapia kojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna	Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy	Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej																							
Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	<b>107 045 PLN</b>																							
Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Założenia modelu: Grupa limitowa: Grupa limitowa 41.0 Komparator: Terapia kojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna	Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy	Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej																							
Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	<b>105 801 PLN</b>																							
Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								

	<p>Mając na uwadze powyższe niespójne wyniki modelu obliczeniowego wnioskodawcy, analitycy Agencji podjęli się przeprowadzenia obliczeń własnych we wspomnianym w AWA zakresie (testowano wartości wejściowe bieżącej CZN preparatu Egiramlon) w celu wyznaczenia CZN przy której parametr ICUR oraz ICER równy jest, bądź nie większy niż 105 801 PLN/QALY (dokładność parametru wejściowego CZN do 3-ciego miejsca po przecinku).</p> <p>Porównanie kosztu stosowania leku interwencji ocenianej oraz komparatora (o najkorzystniejszym CUR/CER), bez uwzględnienia efektów zdrowotnych wynika z zapisów Ustawy o refundacji (art. 13 ust. 3). Pomimo, iż ww. przepis stoi w sprzeczności z zapisami Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych (§ 5 ust. 6 pkt. 3), do wyliczenia cen progowych w obliczeniach własnych Agencji wypełniono przepisy aktu wyższego rzędu.</p>
4.	Uwagę przyjęto.
5.	<p>W przypadku braku badań RCT dowodzących wyższości leku nad komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji i art. 5 ust. 6 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań dla analiz, w AE należy przedstawić CURy bądź CERy dla każdej z technologii oddzielnie. Szacowanie inkrementalnych współczynników było w tym przypadku nieuprawnione, jako bardzo mało wiarygodne.</p> <p>Przywołane Wytyczne HTA Agencji owszem, mówią o modelowaniu w sytuacji braku badań bezpośrednich, ale także o tym, iż należy odstąpić od porównania pośredniego, jeśli stwierdzono zbyt duże różnice w metodyce badań, co uczyniono w AKL.</p> <p>Autorzy analiz wnioskodawcy nie potraktowali, jak twierdzą, analizy inkrementalnej jako dodatkową, ale podstawową. Wnioski sformułowane są na podstawie współczynników inkrementalnych i także względem nich kalkulowane są progowe ceny zbytu netto. CURy i CERy nie są komentowane, a jedynie przedstawione w tabeli wyników AE.</p> <p>Co do analizy minimalizacji kosztów, zgodnie z wytycznymi HTA Agencji, jest ona uzasadniona w sytuacji, gdy „wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne są równe”, a nie w sytuacji braku dowodów na wyższość którejś z ocenianych interwencji, jak to ma miejsce w analizowanej sytuacji.</p>
6.	Uwagę przyjęto.
7.	Uwagę przyjęto.
8.	Uwagę przyjęto.
9.	W ramach AWA odnaleziono badania oceniające stopień compliance leków hipotensyjnych stosowanych pod postacią terapii skojarzonej i preparatu złożonego, do których wnioskodawca się nie odniósł, posługując się tylko, niepewnymi z założenia, wynikami ankiety przeprowadzonej wśród 5 lekarzy.
10.	Przyjęcie takich założeń stanowi ograniczenie analizy. Wydaje się poza tym, iż ryzyko udaru po udarze jest znacząco wyższe niż bez takiego incydentu w wywiadzie.
11.	Zgodnie z Wytycznymi HTA Agencji, opinie ekspertów odznaczają się najniższą wiarygodnością spośród dowodów naukowych, zatem opieranie na nich założeń stanowi stwierdzone ograniczenie analizy.
12.	Przyjmowanie arbitralnych założeń zawsze stanowi ograniczenie analizy. W AW przyjęto takie założenia dla RR wystąpienia innego CVD po udarze, innego CVD po innym CVD oraz RR wystąpienia obrzęków dla Egiramlonu vs komparatory inne niż amlodypiną, z uzasadnieniem braku danych.
13.	Uwagę przyjęto.
14.	Uwagę przyjęto.
15.	Uwagę przyjęto.
16.	Uwagę przyjęto.
17.	Podtrzymuje się stanowisko z AWA.
18.	W AWA, podobnie jak w BIA wnioskodawcy, nie doprecyzowano tej kwestii w opisie;

	domyślnie jednak analizowane wielkości populacji (w oparciu o które różnicowano scenariusze skrajne) w scenariuszach istniejącym i nowym powinny być tożsame.
<b>19.</b>	Uzyskano stanowiska od 5 z 10 zapytanych ekspertów; wszystkie były pozytywne.