

Sz. Pan dr n.med. Wojciech Matusiewicz  
Prezes AOTM

Agencja Oceny Technologii Medycznych  
ul. I. Krasickiego 26  
02-611 Warszawa

**Dotyczy: Analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Egiramlon o numerze  
AOTM-DS-4350-06-2012**

Szanowny Panie Prezesie,

W imieniu firmy EGIS Pharmaceuticals PLC (Węgry) dziękujemy za wnikliwą analizę weryfikacyjną AOTM dla produktu leczniczego Egiramlon. Jednocześnie, w załączeniu przesyłamy uwagi do w/w analizy.

Z poważaniem

Iwona Gradowska-Olszewska

  
Dyrektor ds. Medycznych  
EGIS Polska sp. z o.o.



**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

**Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:**

<b>Numer:</b>	AOTM-DS-4350-06-2012
<b>Tytuł:</b>	<b>Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum), kapsułki twarde; 5 + 10 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366809); 5 + 5 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366779), 10 + 5 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366854); 10 + 10 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366885); we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze</b>

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Iwona Gradowska-Olszewska

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

Posiedzenie Rady Przejrzystości, które odbędzie się 25 lutego 2013 roku

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:...~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

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

**UWAGA!**

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

### **Część A**

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>4</sup>, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

*„8.Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:*

*1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;*

*2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;*

*3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”*

*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.*

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

<sup>4</sup> niepotrzebne skreślić

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).**

Data składania i podpis osoby składającej DKI .....

### **Część B**

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 *ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

**Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).**

Data składania i podpis osoby składającej DKI ..... 20.02.2013 

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
1) str. 32 tabela 12	<p><u>Cytat z AWA: dot. uwagi oceniającego „Uwzględniono wszystkie główne komparatory. Nie uwzględniono dodatkowych komparatorów, tj. amlodypiny i ramiprylu w monoterapii.”</u></p> <p>W ramach analizy Wnioskodawcy uwzględniono komparatory podstawowe (terapia skojarzona amlodypiną i ramiprylem oraz produkty złożone zawierające: amlodypinę z peryndoprylem, amlodypinę z lizynoprylem lub ramipryl z felodypiną. Dodatkowo założono również możliwość porównania produktu leczniczego Egiramlon® z ramiprylem i amlodypiną stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie wydaje się istotne przede wszystkim ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że amlodypina i ramipryl stosowane w monoterapii nie stanowiły podstawowych komparatorów dla ocenianej technologii wnioskowanej w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Cytat z AWA: „Nie uwzględniono jakości życia.”</u></p> <p>Analitycy opracowujący analizę wymienili te punkty końcowe, które były oceniane w badaniach; <b>jakość życia nie była oceniana w ramach uwzględnionych badań, z tego też względu nie mogła zostać omówiona.</b></p> <p><u>Cytat z AWA: „Zauważono sprzeczność w kryteriach włączenia dla Typu badania i w dodatkowych kryteriach: mimo deklaracji włączenia wszystkich typów badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, w dodatkowych kryteriach założono włączenie w pierwszej kolejności RCT, a dopiero w przypadku ich nie odnalezienia, dopuszczano możliwość włączenia badań o niższej wiarygodności. Poza tym ograniczono włączane RCT do takich ocenianych na co najmniej 2 punkty w skali Jadad, co wydaje się niezasadne w przypadku dopuszczenia możliwości włączenia badań niższej kategorii. Nie uwzględniono możliwości włączenia danych z rejestrów klinicznych.”</u></p> <p>W ramach analizy Wnioskodawcy włączono wszystkie dostępne badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, zarówno badania RCT, jak i badania o niższej wiarygodności. Dodatkowo w ramach AK Wnioskodawcy przeprowadzono przeszukanie na stronie rejestru badań klinicznych i w jego ramach nie zidentyfikowano badań, które mogłyby zostać omówione np. w ramach rozdziału badań nieopublikowanych.</p>
2) Str.37-38 punkt 2 i 8	<p><u>Uwaga dotyczy braku zasadności przyjęcia założenia o równoważności preparatu złożonego i terapii skojarzonej.</u></p> <p>Jedynie różnice pomiędzy skutecznością stosowania produktu złożonego a politerapią jego składnikami mogą wynikać z różnego stopnia stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię (compliance, wobec którego wykazano istotne różnice w ramach meta-analizy przytaczanej w AWA: Gupta 2010). Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że w przypadku składników ocenianego produktu złożonego nie ma jednak bezpośrednich dowodów, które jednoznacznie zaprzeczają przyjętemu w opracowaniu założeniu. W warunkach eksperymentalnych (badania kliniczne) <i>compliance</i> może być równie wysoki w przypadku politerapii składnikami jak w przypadku stosowania produktu złożonego, co przekładałoby się na podobną skuteczność eksperymentalną porównywanych opcji terapeutycznych.</p> <p>Należy również zaznaczyć, iż w przytaczanej w AWA meta-analizie badań klinicznych Gupta 2010, istotne różnice pomiędzy produktem złożonym a terapią skojarzoną zaobserwowano wyłącznie w odniesieniu do stopnia <i>compliance</i>; nie wykazano istotnych różnic w warunkach eksperymentalnych w zakresie pozostałych punktów końcowych, w tym: wysokości osiąganego ciśnienia tętniczego czy ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, co prawdopodobnie wynika z przedstawionego aspektu (wyższy <i>compliance</i> w warunkach eksperymentalnych niż w praktyce klinicznej).</p> <p>Co więcej fakt wyższej skuteczności klinicznej terapii skojarzonej nad monoterapią ramiprylu, przy uwzględnieniu wszystkich ww. aspektów (w tym również wyników meta-analizy Gupta 2010), świadczy, iż z wysokim prawdopodobieństwem stosowanie produktu złożonego będzie związane z wyższą skutecznością w odniesieniu do monoterapii ramiprylem.</p>
3) akapit 2. i 3. rozdziału 4.4., str. 59 oraz informacje dotyczące cen zbytu ze stron: 62, 66 (rozdział 4.5.4.)	<p><u>Uwaga dotyczy wskazanych w AWA „nieprawidłowości” w kalkulacji cen zbytu netto”</u></p> <p>Ceny zbytu netto przedstawione w Analizie ekonomicznej zostały poprawnie skalkulowane. Model decyzyjny dołączony do Wniosku również zwraca poprawne wartości cen zbytu netto.</p> <p>Potencjalne rozbieżności z progową wartością ICUR/CUR/kosztu inkrementalnego w CMA wynikają wyłącznie z zaokrąglenia progowych cen zbytu netto, ewentualnie niższej precyzji zastosowanej metody, ale nie przekraczają 0,002% wysokości progu, czy kilkunastu groszy w przypadku CMA.</p> <p><b>Zastosowana metoda estymacji progowych wartości cen zbytu netto opiera się na ocenie zależności wyniku analizy (koszt inkrementalny lub INMB) od ceny zbytu netto w zdefiniowanych przedziałach tych cen i na podstawie możliwie wąskiego interwalu cen zbytu określenie wartości progowej przy założeniu wystąpienia liniowej zależności w/w zmiennych w danym interwale.</b></p> <p>Przy uwzględnieniu refundacji wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej, wysokość progowej ceny zbytu netto zależy od wysokości limitu w grupie oraz liczby DDD substancji czynnej zawartej w Egiramlon (wartości wpływających na wysokość marży detalicznego dla Egiramlon; istnieje również możliwość uwzględnienia wpływu refundacji Egiramlon na wysokość limitu refundacji w istniejącej grupie przy kalkulacji cen zbytu netto).</p>

	<p>Mając na celu określenie wiarygodnych progowych cen zbytu netto zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej przeprowadzono symulacje wysokości kosztów dla szeregu zdefiniowanych cen zbytu netto i na podstawie uwzględnionych zależności (tylko przedziałami – liniowa) określono progowe ceny zbytu netto. Po każdej modyfikacji założeń modelu powinna zostać uruchomiona w/w symulacja przyciskami o nazwie „URUCHOM KALKULACJĘ PROGOWYCH CEN ZBYTU NETTO PRODUKTU EGIRAMLON” obecnymi w arkuszach „Wyniki AE 1” oraz „Wyniki AE 2”. <b>Zastosowana metoda pozwala uwzględnić wszystkie z w/w aspektów estymacji a także określić zakres progowych cen zbytu netto dla których spełnione jest kryterium progowe z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) również przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii lekowej do istniejącej grupy limitowej (zastosowana przez Analityków metoda szukania wyniku [goalseek] nie zwraca rezultatów przy takich warunkach refundacji – por. rozdział 4.4. AWA).</b> Co więcej testowany zakres zmienności cen zbytu netto w analizie progowej zależał od wysokości aktualnej ceny zbytu netto (testowano np. zakres od -90% do +300% wartości aktualnej) – z tego powodu zmiana aktualnej ceny zbytu netto bez przeprowadzenia aktualizacyjnej symulacji wydawała się niezrozumiała. <u>Na szczególną uwagę zasługuje, iż przedstawione w rozdziale 4.4. AWA ceny zbytu netto:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku oceny wysokości ICUR (kryterium ICUR=105801 PLN/QALY): różnią się o <b>1 grosz</b> w odniesieniu do cen zbytu netto Egiramlon przedstawionych w raporcie z Analizy ekonomicznej (analizie podstawowej),</li> <li>• w przypadku oceny wysokości ICER (kryterium ICER=105801 PLN/LY): w raporcie z Analizy ekonomicznej nie podano tych wartości gdyż, zgodnie z § 5. ust 2. pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [Dz. U. 2012, poz. 388] kalkulacji progowych cen zbytu netto dokonuje się przy uwzględnieniu ICUR, a tylko w przypadku braku możliwości wyznaczenia wartości ICUR – stosuje się kryterium ICER (PLN/LY),</li> <li>• w przypadku CUR w Analizie ekonomicznej dokonano kalkulacji z uwzględnieniem wszystkich rozpatrywanych w opracowaniu komparatorów (produkty złożone oraz politerapia); na uwagę zasługuje, iż zgodnie z opisem w rozdziale 4.4. AWA przy kalkulacji cen zbytu netto dla wartości opisanych jako CUR/CER uwzględniono zupełnie odrębne dawkowanie (DDD) niż przy kalkulacji pozostałych cen zbytu netto – nie zostało to postępowanie uzasadnione ani nie przedstawiono aspektów świadczących o braku wiarygodności oszacowań z uwzględnieniem dawkowania w praktyce klinicznej, a także założono brak różnicy w skuteczności klinicznej pomiędzy terapią skojarzoną a stosowaniem produktu złożonego (w przeciwnym razie otrzymano by różne wyniki dla CER i CUR – w tabeli określono jako „CER/CUR”, co sugeruje że pominięto efekty), co zostało w tej samej AWA zakwalifikowane jako działanie niewłaściwe (AWA str. 39.).</li> </ul>
<p>4) tabela 26., wiersz 1., str. 57 oraz tabela 40., wiersz 1. strona 71</p>	<p><u>Uwaga dotyczy braku spójności schematu PICO w analizie ekonomicznej a także założeń dotyczących wielkości populacji w ramach BIA</u></p> <p>Wy tłumaczenie tego aspektu przedstawiono w rozdziale 2. i 2.3.1. Analizy ekonomicznej – uwzględniono schematy zastępowane przez wnioskowaną technologię lekową w przypadku jej finansowania ze środków publicznych (schematy wskazane przez ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w ramach analiz wnioskodawcy jak i ekspertów klinicznych, których opinie przedstawiono w AWA, zgodnie z informacjami w rozdziale 3.1.2. AWA) a także, mając na celu rozważenie wszystkich możliwych aspektów odnoszących się do sposobu finansowania wnioskowanej technologii (włączenie do istniejącej grupy jednego ze swoich składników), uwzględniono monoterapię składnikami ocenianego produktu przy porównaniu wysokości kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego.</p>
<p>5) str. 86, a także analogiczne komentarze w: wiersze 7. i 10., kolumna 3. tabeli 26. (str. 57)</p>	<p><u>Cytaty z AWA: „W AKL wnioskodawcy stwierdzono, że przeprowadzenie porównania bezpośredniego i pośredniego, z uwagi na zbyt dużą heterogeniczność badań, nie jest możliwe. Zatem wyznaczenie inkrementalnych współczynników kosztów/efektywności w AE było nieuprawnione. (...)”, „Ich wiarygodność [ICUR, CER – przyp. au.] podważa zaimplementowanie wprost do modelu wyników wielu heterogenicznych badań”</u></p> <p>Zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzenia ocen technologii medycznych (Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 roku, rozdział 4.5. Modelowanie) przeprowadzenie modelowania jest zalecane w przypadku konieczności przeprowadzenia „<i>syntezy porównawczej pośredniej, jeśli brak odpowiednich badań bezpośrednich</i>”. Mając na uwadze ograniczenia przeprowadzonego modelowania przedstawiono również wariant zakładający taką samą skuteczność wszystkich porównywanych opcji terapeutycznych. Założenia oraz ograniczenia modelowania szczegółowo opisano w Analizie ekonomicznej również zwracając uwagę na heterogeniczność badań, z których uzyskano informacje o skuteczności porównywanych interwencji. Na uwagę zasługuje, że w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. 2012, poz. 388) nie ma stwierdzenia o braku zasadności kalkulacji inkrementalnych współczynników w sytuacji zaistnienia okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – występuje stwierdzenie, że w takim przypadku należy przedstawić kalkulację bezwzględnych współczynników kosztów-żyteczności (lub w przypadku braku możliwości ich wyznaczenia – bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności, z LY jako efektem zdrowotnym) oraz ceny zbytu netto dla której CUR dla wnioskowanej technologii nie będzie wyższy od wszystkich CUR dla interwencji opcjonalnych. Na tej podstawie trudno jednoznacznie stwierdzić, na jakiej podstawie zakwestionowano wiarygodność przeprowadzonej analizy inkrementalnej (heterogeniczność badań stanowi ograniczenie przeprowadzonego porównania, ale nie stanowi argumentu przemawiającego za brakiem realizacji przedstawionego wariantu, szczególnie iż ze względu na ten aspekt przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, których wnioskowanie w znacznym stopniu pokrywało się z wnioskowaniem z modelowania).</p>
<p>6) punkt 1. na stronie 58.</p>	<p><u>Uwaga dotyczy uwzględnionego w opracowaniu celu terapeutycznego wysokości SBP</u></p> <p>Podstawowym celem terapeutycznym wysokości SBP wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest wartość 140 mmHg; zgodnie z wytycznymi polskimi/światowymi wśród pacjentów z cukrzycą stosuje się niższy, wynoszący 130 mmHg, a wśród pacjentów z cukrzycą i nefropatią wynoszący nawet 125 mmHg. W opracowaniu uwzględniono średnią ważoną wysokości ww. wartości mając na uwadze zróżnicowaną populację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Polsce, którzy są predysponowani do stosowania wnioskowanej technologii. Przeprowadzono, zgodnie z Wytycznymi AOTM, dostosowanie wyników badań klinicznych do bardziej zróżnicowanej populacji chorych uwzględniając niższą skuteczność wnioskowanej technologii (niższy odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny pod postacią SBP w odniesieniu do wyników badań klinicznych). Nie przedłożono opinii ekspertów nad światowe wytyczne – uwzględniono jedynie bardziej dokładne i rzetelne</p>

	informacje wynikające z polskich/światowych wytycznych (każdy ekspert powołał się na odpowiednie wytyczne).
7) punkt 1. na stronie 59.	<u>Dotyczy uwzględnienia różnic w skuteczności pomiędzy amlodypiną a ramiprylem</u> Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych oraz zgodnie z wynikami przeglądów systematycznych Cochrane Colaboration, uwzględniono efekt klasy antagonistów wapnia i inhibitorów angiotensyny (przy braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność amlodypiny i ramiprylu jest to jedyne dostępne rozwiązanie oceny różnic pomiędzy wskazanymi lekami). Jest to niewątpliwie ograniczenie analizy, jednak nie jest to błąd/nieprawidłowość.
8) punkt 2. oraz punkt 6. na stronie 59.	<u>Dotyczy uwzględnienia wyników badań klinicznych dla populacji PP oraz założenia manifestacji efektów zastosowania leków już w pierwszym cyklu leczenia (wystąpienie zdarzeń zadeklarowano na koniec cyklu co wiąże się z manifestacją skuteczności od 2. cyklu analizy)</u> Uzasadnienie przedstawionych aspektów zamieszczono na stronie 50. Analizy ekonomicznej (z powodów wskazanych na podanej stronie pominięcie etapu miareczkowania oraz uwzględnienie skuteczności klinicznej raportowanych w końcowych fazach badań [osiąganych znacznie wcześniej zgodnie z informacjami w odpowiednich badaniach], ale również <b>wyższego kosztu leczenia – uwzględniono dawkę fazy podtrzymującej</b> ). <b>Należy ponadto podkreślić aspekt wielokrotnie wskazywany w AWA: zarejestrowane wskazania do stosowania wnioskowanej technologii uwzględniają wcześniejsze miareczkowanie i ocenę skuteczności politerapii, czyli ustalony punkt początkowy modelowania (zastosowanie pierwszej dawki produktu złożonego) będzie dotyczyć tylko pacjentów, u których leczenie skojarzone składnikami okazało się bezpieczne i skuteczne (pacjenci wyselekcjonowani na etapie oceny efektywności klinicznej terapii skojarzonej składnikami danego produktu złożonego) – wśród takich pacjentów manifestować się będzie skuteczność, co najmniej na poziomie takim jak obserwowano w populacji PP badań klinicznych i obserwowana będzie ona od początku stosowania produktu złożonego.</b>
9) punkt 3. na stronie 59.	<u>Dotyczy uwzględnienia różnic w skuteczności pomiędzy produktem złożonym a terapią skojarzoną</u> Uwzględnienie różnego <i>compliance</i> dla ww. opcji terapeutycznych odzwierciedla opinie przedstawione w AWA (wszystkich ekspertów a także analityków Agencji –strony AWA: 38, 39, 43, 82-83). Pomimo, iż brak jest bezpośrednich dowodów świadczących o wyższej skuteczności stosowania produktu złożonego w odniesieniu do politerapii jego składnikami, w dłuższych okresach obserwacji, a także przy uwzględnieniu stopnia stosowania się do zaleceń lekarza obserwowanej w praktyce klinicznej (z reguły niższego niż w warunkach eksperymentalnych), wyższy <i>compliance</i> produktu złożonego (wykazany m.in. w ramach meta-analizy Gupta 2010) powinien przełożyć się na dodatkowy efekt kliniczny.
10) punkt 4. i 5. na stronie 59.	<u>Dotyczy wartości parametrów uznanych przez Analityków za „nieprawidłowe”</u> Przy braku dostępnych informacji w pełni odzwierciedlających zapotrzebowanie posłużono się niezbędnymi uproszczeniami, które opisano w rozdziałach: 2.5., 3.5., 3.6. i 3.10. Analizy ekonomicznej. RR (punkt 4.): przy braku dostępnych informacji posłużono się uproszczeniem ekstrapolując wartość parametru dotyczącego CVD (również udar kwalifikowany do tej jednostki) na pacjentów po udarze lub po innym CVD (rozdział Analizy ekonomicznej: 2.5., 3.5., 3.6., 3.10.). Jak opisano na stronie 80. Analizy ekonomicznej, w opracowaniu uwzględniono zarówno 95% CI jak i zakres minimum-maksimum w przypadku braku możliwości wyznaczenia 95% CI (przedstawione wartości dla kobiet i mężczyzn osobno dotyczą skrajnych wartości obserwowanych w badaniu <i>Wolf 1991</i> ). CFR (punkt 5.): Jak opisano w tabeli 16. Analizy ekonomicznej kalkulacji „ <i>case fatality rate</i> ” (ang.; CFR) dla udaru dokonano z uwzględnieniem 2 publikacji. Estymacji CFR dokonano standardowymi metodami (iloraz liczby pacjentów umierających w okresie około udarowym i liczby pacjentów z udarem poddanych obserwacji).
11) punkt 7. i 3. na stronie 59. oraz punkt 1. na stronie 73	<u>Dotyczy „rozrzutu wyników badania kwestionariuszowego”</u> Wszystkie informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego uwzględniono w ramach analizy wrażliwości testując wpływ zmiany tych parametrów <b>w całym zakresie zmienności (95% przedział ufności dla odpowiedzi ekspertów)</b> . <b>Nie są dostępne inne źródła informacji dotyczących analizowanego zagadnienia w wymaganym stopniu szczegółowości.</b> W AWA przedstawiono subiektywną interpretację wyników badania kwestionariuszowego – nie uzasadniono stwierdzenia o braku wiarygodności wykorzystanego źródła (brak wyników odpowiednich testów, czy oceny rozproszenia z wykorzystaniem standardowym metod) oraz nie wskazano źródła cechującego się wyższą wiarygodnością. Uwzględniono najbardziej wiarygodne źródło informacji z dostępnych.
12) punkt 8. na stronie 59.	Cytat z AWA: „ <i>pewne wartości były przyjmowane arbitralnie bez podania uzasadnienia;</i> ” Takie postępowanie niezgodne jest z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. 2012, poz. 388), a w piśmie dotyczącym niezgodności analiz dołączonych do Wniosku dla Egiramlon z dnia 9 stycznia 2013 roku (MZ-PLR-460-15784-13/JA/13) takie postępowanie nie zostało wskazane (por. <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/AW/131_AW_DS_4350_06_Egiramlon_UZ.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/AW/131_AW_DS_4350_06_Egiramlon_UZ.pdf</a> ).
13) punkt 9. na stronie 59.	<u>Uwaga dotyczy modelu decyzyjnego dołączonego do Wniosku</u> Zarówno podmiot odpowiedzialny za wykonanie oceny wnioskowanej technologii jak i podmiot składający Wniosek nie ograniczył w żaden sposób modelu decyzyjnego (analitycy dysponowali pełnym dostępem do pliku i możliwościami modyfikacji wynikającymi wyłącznie z zakresu własnego doświadczenia w pracy z MS Excel; nie zastosowano żadnych haseł dostępu czy innych zabezpieczeń). W pola oznaczone „Wartość Użytkownika” możliwe jest wpisanie dowolnej wartości z zakresu poprawnego „matematycznie”, czyli ds. nie jest możliwe wpisanie wartości prawdopodobieństwa z przedziału innego niż 0-1, czy ujemnych wartości użyteczności, ujemnych kosztów, ujemnego horyzontu czasowego. Niemniej również te ograniczenia łatwo można zniwelować modyfikując kryteria poprawności wpisywanych danych do poszczególnych komórek (również dostępne Użytkownikowi).

14) 1. akapit rozdziału 4.4.; str. 59.	<p><u>Uwaga dotyczy wskazanego błędu w zakresie wysokości stopy dyskontowej testowanej w ramach analizy wrażliwości</u></p> <p>w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wysokości stopy dyskontowej na wnioskowanie na dwóch etapach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analizy jednokierunkowej testującej wpływ zmniejszenia stopy dyskontowej dla kosztu z 5% (analiza podstawowa) do 0% (analiza wrażliwości) a także wpływ podwyższenia stopy dyskontowej dla kosztu o taką samą bezwzględną wartość jak przy wskazano powyżej (z 5% do 10%)</li> <li>• analizy wielokierunkowej, gdzie testowano scenariusze wysokości obydwu stóp dyskontowych zaproponowane w Wytocznych AOTM.</li> </ul> <p>Testowanie 10%, skrajnej wartości stopy dyskontowej wydaje się dopełnieniem jednokierunkowej analizy wrażliwości testującej wartość 0%. Nie przedstawiono w AWA na jakiej podstawie zakwalifikowano wartość 10% jako nieprawidłową; również w piśmie dotyczącym niezgodności analiz dołączonych do Wniosku dla Egiramlon z dnia z dnia 9 stycznia 2013 roku (MZ-PLR-460-15784-13/JA/13) takie postępowanie nie zostało zakwalifikowane jako niezgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [Dz. U. 2012, poz. 388] (por. <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/AW/131_AW_DS_4350_06_Egiramlon_UZ.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/AW/131_AW_DS_4350_06_Egiramlon_UZ.pdf</a>).</p>
15) tabela 40., wiersz 2. strona 72	<p><u>Uwaga dotyczy horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet i możliwej stabilizacji rynku.</u></p> <p>Realizowany w ramach analizy wpływu na budżet scenariusz uwzględniający sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Egiramlon określa, że niezależnie od przyjętego sposobu refundacji (w tym również realizacja osobnej grupy limitowej z 30% odpłatnością) z perspektywy świadczeniobiorcy stosowanie produktu złożonego będzie droższe od stosowania składników w osobnych produktach (w przypadku osobnej grupy limitowej o kilkanaście PLN w skali roku). Tym samym mało prawdopodobna jest sugerowana w AWA gwałtowna ekspansja rynku i uwzględniony dwuletni okres wydaje się być wystarczający.</p>
16) tabela 40., wiersz 9., strony 72-73	<p><u>Uwaga dotyczy uwzględnionych kategorii kosztu w analizie wpływu na budżet.</u></p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet nie uwzględniono kosztu leczenia działań niepożądanych gdyż stanowią one nieistotny aspekt leczenia hipotensyjnego, zgodnie z wynikami Analizy ekonomicznej (od kilku do kilkunastu PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy braku istotnych różnic w wysokości kategorii kosztowej dla porównywanych interwencji). W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono działania niepożądane gdyż istotnie częściej występowały one w grupie monoterapii jednym ze składników ocenianego produktu złożonego – w ramach analizy wpływu na budżet nie zakładano przejęcia pacjentów stosujących jeden ze składników ocenianego produktu (brak wpływu kategorii kosztu na inkrementalne zmiany całkowitych wydatków płatnika publicznego czy pacjentów a także nieistotny udział w całkowitych wydatkach wśród pacjentów z analizowanej populacji – mniej niż 0,5%, zgodnie z wynikami Analizy ekonomicznej).</p>
17) str. 86 oraz punkt 3. na stronie 76	<p><u>Uwaga dotyczy rozpatrywanych sposobów refundacji Egiramlon (brak zasadności oceny finansowania wnioskowanej technologii w ramach grupy dla ramiprylu)</u></p> <p>W rozdziale 8.1. Analizy problemu decyzyjnego, rozdziale 2.1. Analizy ekonomicznej i rozdziale 2.1. Analizy wpływu na budżet przedstawiono aspekty świadczące o konieczności przeanalizowania dodatkowego sposobu refundacji Egiramlon, w tym: brak perspektywy kosztu wskazanej w art. 5. Ustawy o refundacji (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.; z perspektywy producenta wyższy koszt drugiego składnika) oraz aspekty związane z konkurencyjnością produktów złożonych zawierających inhibitor konwertazy angiotensyny i antagonistę wapnia.</p>
18) str. 86 oraz strona 79 (identyczny cytat)	<p><u>Uwaga dotyczy informacji o wariantach analizy wpływu na budżet: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym</u></p> <p>W podsumowaniu analizy wpływu na budżet popełniono pomyłkę: nie tylko scenariusz nowy zróżnicowano na warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. Realizacja każdego z ww. wariantów wpływa również na wielkość populacji dla „scenariusza istniejącego” (rozdział 2.5. Analizy wpływu na budżet).</p>
19) str. 87 (Uwagi dodatkowe z rozdziału 12.)	<p><u>Cytat z AWA: „W opinii 5 z 10 zapytanych ekspertów klinicznych finansowanie Egiramlonu ze środków publicznych w Polsce jest zasadne”</u></p> <p><b>Odpowiedzi uzyskano tylko od 5 ekspertów .Od pozostałych 5 ekspertów nie uzyskano żadnej odpowiedzi;</b> cytat może sugerować uzyskanie opinii negatywnych w zakresie zasadności finansowania Egiramlonu.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>5</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-
-	-

<sup>5</sup> 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.

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
-	-
-	-

\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
-	-
-	-

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
-	-
-	-

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.