

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTM-OT-4351-40/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

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:

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

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 w związku z upublicznonym 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 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 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.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKl

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

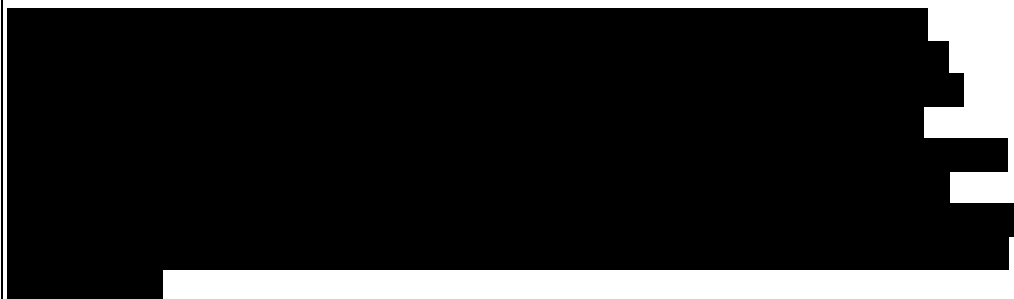
Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																																			
<p>komentarz do Ograniczeń wskazanych przez analityków Agencji z rozdziału 3.3.1.4, strona 40</p>	<p>Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji: „Niepewność wyciągania wniosków dla populacji docelowej, wynikającej z zapisów projektu programu lekowego płynących, na podstawie badań klinicznych dla powyżej wskazanych populacji pacjentów, spowodowana jest zastosowaniem w tych badaniach innej skali oceniającej stopień zwłóknienia wątroby (skala Metavir i Ishaka), w porównaniu do skali użytej w opisie projektu programu lekowego, którego dotyczy wniosek (skala Scheuera).</p> <p>W analizie klinicznej wnioskodawca zaznaczył, że wyniki uzyskiwane w ww. skalach korelują ze sobą w ścisły sposób - tzn. u większości pacjentów wartości punktowe oceny zwłóknienia w niniejszych skalach są zbliżone. Nie zmienia to jednak faktu, iż w ocenianym programie lekowym określono inne przedziały stopnia zwłóknienia wątroby (skala Scheuera) niż we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach (skala Metavir i Ishaka).”</p> <p>Należy zaznaczyć, że w badaniach RCT ADVANCE, PROVE3 i REALIZE wykazano wiarygodnie wyższą skuteczność kliniczną telaprewirem w porównaniu do terapii trójlekowej w populacji ogólnej, bez względu na stopień zwłóknienia wątroby.</p> <p>Również w podgrupach wyróżnionych ze względu na stopień zwłóknienia (określonych w badaniach skalą METAVIR) wykazano wyższą skuteczność kliniczną telaprewiru zarówno u chorych o niskim stopniu zwłóknienia wątroby, jak i u tych z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem, co sugeruje, że stopień zwłóknienia wątroby nie ma istotnego wpływu na efektywność telaprewiru. Rodzaj zastosowanej skali i nieznaczne różnice w punkcie odcięcia podziału na stopnie zwłóknienia nie powinny powodować istotnej niepewności wyciągania wniosków dla populacji docelowej. Natomiast wpływ wielkości efektu zdrowotnego przy zastosowaniu telaprewiru w kontekście efektywności kosztowej był testowany w analizie wrażliwości w AE.</p> <table border="1" data-bbox="384 1256 1410 1805"> <thead> <tr> <th>Populacja</th> <th>Badanie</th> <th>Podgrupa</th> <th>telaprewir + terapia dwulekowa</th> <th>terapia dwulekowa</th> <th>Ocena istotności statystycznej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">populacja wcześniej nieleczone</td> <td rowspan="2">ADVANCE</td> <td>Scheuer ≥ 2</td> <td>70,7%</td> <td>42,5%</td> <td>RB = 1,66 (1,40; 2,00); IS</td> </tr> <tr> <td>Scheuer < 2</td> <td>81%</td> <td>46%</td> <td>RB = 1,78 (1,48; 2,19); IS</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">populacja po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia</td> <td rowspan="2">PROVE3</td> <td>Scheuer < 2</td> <td>62%</td> <td>15%</td> <td>RB = 4,06 (1,83; 9,66)† IS</td> </tr> <tr> <td>Scheuer ≥ 2</td> <td>48%</td> <td>14%</td> <td>RB = 3,56 (2,03; 6,45); IS</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">REALIZE</td> <td>Scheuer < 2</td> <td>69%</td> <td>20%</td> <td>RB = 3,43 (1,84; 6,98); IS</td> </tr> <tr> <td>Scheuer ≥ 2</td> <td>63%</td> <td>15%</td> <td>RB = 4,09 (2,61; 6,65); IS</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Badanie	Podgrupa	telaprewir + terapia dwulekowa	terapia dwulekowa	Ocena istotności statystycznej	populacja wcześniej nieleczone	ADVANCE	Scheuer ≥ 2	70,7%	42,5%	RB = 1,66 (1,40; 2,00); IS	Scheuer < 2	81%	46%	RB = 1,78 (1,48; 2,19); IS	populacja po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	PROVE3	Scheuer < 2	62%	15%	RB = 4,06 (1,83; 9,66)† IS	Scheuer ≥ 2	48%	14%	RB = 3,56 (2,03; 6,45); IS	REALIZE	Scheuer < 2	69%	20%	RB = 3,43 (1,84; 6,98); IS	Scheuer ≥ 2	63%	15%	RB = 4,09 (2,61; 6,65); IS
Populacja	Badanie	Podgrupa	telaprewir + terapia dwulekowa	terapia dwulekowa	Ocena istotności statystycznej																															
populacja wcześniej nieleczone	ADVANCE	Scheuer ≥ 2	70,7%	42,5%	RB = 1,66 (1,40; 2,00); IS																															
		Scheuer < 2	81%	46%	RB = 1,78 (1,48; 2,19); IS																															
populacja po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	PROVE3	Scheuer < 2	62%	15%	RB = 4,06 (1,83; 9,66)† IS																															
		Scheuer ≥ 2	48%	14%	RB = 3,56 (2,03; 6,45); IS																															
	REALIZE	Scheuer < 2	69%	20%	RB = 3,43 (1,84; 6,98); IS																															
		Scheuer ≥ 2	63%	15%	RB = 4,09 (2,61; 6,65); IS																															
<p>komentarz do Ograniczeń wskazanych przez analityków Agencji z rozdziału 3.3.1.4, strona 40</p>	<p>Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji: „Według informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny procedura randomizacji badania ADVANCE wydaje się właściwa, natomiast w publikacji źródłowej niniejszego badania brak jakiegokolwiek opisu procesu randomizacji, pomimo że został on przedstawiony w protokole z badania dostępnym online (ograniczenie wskazane również w raporcie Evidence Review Group Report, Jones 2011)”</p>																																			

populacja po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	Chorzy z częściową odpowiedzią po wcześniejszej terapii i włóknieniem < 2 w skali Scheuera	REALIZE	5/7 (71,4%)	0/10 (0%)	15,4 (1,97; 149,65); IS
	Chorzy z brakiem odpowiedzi po wcześniejszej terapii i włóknieniem < 2 w skali Scheuera	REALIZE	<u>1/10</u> (10,0%)	<u>0/5 (0%)</u>	1,57 (0,15; 18,27); NS
	Chorzy z nawrotem wiremii po wcześniejszej terapii i włóknieniem < 2 w skali Scheuera	REALIZE	29/34 (85,3%)	7/20 (35,0%)	2,44 (1,45; 4,76); IS

komentarz do uwag na Str. 64-65/105, Tabela 33.

„Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych określona przez wnioskodawcę jest niezgodna z populacją wynikającą z zaakceptowanego projektu programu lekowego przez MZ. Populacja powinna obejmować pacjentów wcześniej nieleczonych, u których stwierdza się włóknienie w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp rs12979860 IL28B CT. Natomiast wnioskodawca analizował oddzielnie następujące populacje pacjentów uprzednio nieleczonych:

- Chorzy uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się włóknienie w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera
- Chorzy uprzednio nieleczeni przeciwwirusowo, u których stwierdza się genotyp rs12979860 IL28B CT.”



komentarz do uwag na Str. 67,68/105

Niedostosowanie struktury modelu polega na tym, że pierwszy stan w modelu Markova obejmuje łącznie pacjentów ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F2, natomiast subpopulacje refundacyjne to pacjenci ze stanami F0-F1 i F2-F4. Niedostosowanie struktury modelu jest widoczne przy analizowaniu subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych przeciwwirusowo. Pacjenci w tej subpopulacji to pacjenci ze zwłóknieniem wątroby tylko w stopniu F0-F1, ze względu na konstrukcję modelu, hipotetyczny pacjent w stanie zwłóknienia F0-F1 trafi od razu do stanu F3 z pominięciem stanu F2.

Przyjęta struktura modelu była wystarczająca do modelowania leczenia w subpopulacjach określonych we wnioskowanym programie. Pomimo zdefiniowania pojedynczego stanu zdrowotnego dla stopni zwłóknienia F0-F2, możliwe było zróżnicowanie kohort F0-F1, F0-F2 i F2 m.in. poprzez określenie wyjściowej struktury F0-F2 / F3 / F4 oraz różnych prawdopodobieństw przejścia do stanu F3, odzwierciedlających różne tempo progresji w ww. kohortach.

Nie można zgodzić się ze stwierdzeniem - „hipotetyczny pacjent w stanie zwłóknienia F0-F1 trafi od razu do stanu F3 z pominięciem stanu F2”. Należy zauważyć, że pozostanie chorego na kolejny cykl w stanie początkowym (tj. stanie „F0-F2”) może oznaczać progresję do F2, choć nie będzie to widoczne w strukturze stanów modelu (gdyż stany F0-F2 są zgodnie z założeniem modelu homogeniczne). Oczywistym jest fakt, że tempo progresji do stanu F3 u chorych z wyjściowym zwłóknieniem F0-F1 powinno być wolniejsze niż z szerszej populacji obejmującej chorych we wszystkich stadiach F0-F2. W tym celu model dostosowano poprzez oddzielne przeliczenie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu łagodnego do umiarkowanego dla poszczególnych podgrup. I tak, podstawowe prawdopodobieństwo $p(F0-$

	<p>F2 -> F3) dla subpopulacji F0-F1 było najniższe (0,04/rok), w populacji obejmującej wszystkie stadia (F0, F1 i F2) wynosiło 0,064, a w populacji z wyjściowym włóknieniem co najmniej 2 było równe prawdopodobieństwu p(F2 -> F3) i wynosiło 0,120. Innymi słowy, niższe prawdopodobieństwo przejścia dla populacji F0-F1 (0,04 vs 0,064) niesie w sobie informację, że chorzy ci w międzyczasie (zanim przejdą do stadium umiarkowanego F3) mogą znaleźć się w stanie F2 (jednak, zgodnie z definicją stanu łagodnego, pozostają w tym stanie). Szerokie wyjaśnienia metodyki obliczenia prawdopodobieństwa przejścia dla subpopulacji przedstawiono w załączonej do AOTM analizie ekonomicznej.</p>
<p>komentarz do uwag na Str. 67-68/105</p>	<p>Analizując charakterystykę populacji przyjętą w modelu dla Wariantu 1 należy stwierdzić, że nie odpowiada ona powyższemu opisowi. W modelu dla populacji z Wariantu 1 przyjęto rozkład stanów zwłóknienia wątroby od F2 do F4 czyli dla zawężonej subpopulacji. Nie uwzględniono pacjentów ze stanem zwłóknienia wątroby F0 i F1.</p> <p>Jak wspomniano we wcześniejszym punkcie (jak również w raporcie), Warianty 1 i 2 dla populacji wcześniej nieleczonych dotyczyły źródła oszacowania SVR (który w RCT był dostępny jedynie dla populacji częściowo zgodnych), natomiast pozostałe parametry modelu w obu wariantach przyjęto dla populacji zgodnej z wnioskowaną (czyli zawężonej do F2-F4). Przyjęcie rozkładu zwłóknienia z pominięciem F0 i F1 w Wariacie 1 było zatem celowym działaniem, a nie omyłką.</p>
<p>komentarz do uwag Str. 68/105</p>	<p>Dodatkowo przyjęto nieodpowiednie prawdopodobieństwo przejścia między stanem F2 -> F3 (0,12 zamiast 0,064).</p> <p>Jak powyżej – oba Warianty (1 i 2) dla populacji wcześniej nieleczonych dotyczyły populacji z włóknieniem F2-F4 (a różnica między Wariantem 1 i 2 polegała wyłącznie na założeniu innego źródła danych SVR). A ponieważ stan łagodnego WZW C ograniczał się w tym przypadku do F2, prawdopodobieństwo przejścia z F0-F2 -> F3 było tożsame z p(F2 -> F3), czyli zostało prawidłowo przyjęte na poziomie 0,12.</p>
<p>komentarz do uwag na Str. 68/105</p>	<p>W scenariuszu podstawowym dobór prawdopodobieństw dla przejść między stanami: łagodne WZW C -> umiarkowane WZW C i umiarkowane WZW C -> wyrównana marskość wątroby, wnioskodawca przyjął na podstawie publikacji Thein 2008. Natomiast w scenariuszach skrajnych przyjęto parametry rekomendowane przez NICE 2011. Wydaje się bardziej wiarygodne przyjęcie wartości rekomendowanych przez NICE w scenariuszu podstawowym.</p> <p>W analizie ekonomicznej przedstawiono szczegółowo argumenty za uwzględnieniem badania Thein 2008 jako podstawowego źródła danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oszacowania opierały się na szerokim przeglądzie systematycznym badań prognostycznych dotyczących naturalnej progresji WZW C; do metaanalizy włączono 111 badań z udziałem n=33 121 chorych z przewlekłym zakażeniem HCV; • Wyróżnienie w modelu metaregresji genotypu 1 jako czynnika ryzyka progresji umożliwiło oszacowanie specyficznych prawdopodobieństw przejść w grupie chorych z genotypem 1 HCV; • Metodologia obliczenia prawdopodobieństw przejść z użyciem techniki Markowa największej wiarygodności nie wymagała założenia stałego ryzyka progresji dla poszczególnych stadiów zwłóknienia, umożliwiając bardziej realistyczne modelowanie naturalnego przebiegu choroby; • Kompletność i aktualność przeglądu (publikacje anglo- i nieanglojęzyczne z okresu od stycznia 1990 do sierpnia 2007 roku; wyszukiwanie w bazach MEDLINE, EMBASE, PubMed, przegląd piśmiennictwa odnalezionych badań, kontakt z ekspertem w celu odnalezienia dodatkowej literatury). <p>Wartości wykorzystane w analizach NICE pochodzą z badania przeprowadzonego w populacji brytyjskiej, stąd – jako odpowiadające warunkom lokalnym – zostały zarekomendowane przez NICE. Nie ma racjonalnych przesłanek, by na tej podstawie, w analizie dla warunków polskich, preferować pojedyncze badanie przeprowadzone na nielicznej populacji (N=373) od oszacowań z dużej metaanalizy 111 badań z udziałem 33 tys. chorych. Należy także zauważyć,</p>

	<p>że dane z badania Shepherd 2011 nie pozwoliłyby na zróżnicowanie prawdopodobieństw przejść ze względu na subpopulację (F0-F1, F2), co było możliwe w oparciu o badanie Thein 2008.</p>
<p>komentarz do uwag na Str. 79/105 (Tabela 51), str. 81/105</p>	<p>Przekazane dane NFZ (tabela 54) wskazują na niedoszacowanie przez wnioskodawcę liczebności pacjentów stosujących interferonu pegylowane alfa 2a i 2b a także liczebności pacjentów stosujących inhibitory proteazy (telaprewir i boceprewir).</p> <p>Liczebności leczonych raportowane przez NFZ uwzględniają najprawdopodobniej wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym roku, tj. pacjentów kontynuujących leczenie z roku poprzedniego oraz rozpoczynających leczenie w danym roku (w tym takich, którzy nie ukończyli leczenia w danym roku). Fakt ten częściowo odnotowano również w AWA AOTM (str. 85/105). Tymczasem oszacowania w BIA wnioskodawcy przedstawiają liczbę pełnych pacjento-terapii. Biorąc pod uwagę przyjęty sposób obliczeń, wykorzystujący oszacowanie średniego kosztu jednej terapii, przyjęcie pacjento-terapii jako jednostki populacyjnej wydaje się bardziej odpowiednie.</p> <p>Oszacowanie wydatków płatnika poprzez wymnożenie liczby wszystkich objętych leczeniem w danym roku (zgodnie z danymi NFZ) przez koszt jednej terapii, tak jak uczyniono to w ramach obliczeń własnych AOTM, nieuchronnie prowadzi do znacznego, nawet dwukrotnego przeszacowania wydatków. Widać to choćby na najprostszym przykładzie całkowitej populacji chorych z G1 HCV, w której wg danych NFZ leczonych interferonami w genotypie 1 było 4 955 pacjentów. Biorąc pod uwagę średni koszt terapii PegIFN, wynoszący 32-39 tys. zł, koszt samych interferonów w populacji G1 wynosiłby – przy tym sposobie obliczeń – 150-190 mln zł. Tymczasem wg sprawozdań NFZ, całkowite wydatki płatnika na interferony pegylowane wynoszą ok. 115 mln zł, i to z uwzględnieniem wszystkich genotypów HCV jak również stosowania PegIFN alfa-2a w leczeniu WZW B. Szacunkowe wydatki płatnika na leczenie G1 HCV (tj. po usunięciu wydatków na inne genotypy HCV oraz HBV) wynoszą 80-85 mln zł i są ok. 2-krotnie niższe niż wynikałoby to z wymnożenia liczebności NFZ i kosztów całej terapii. Przykład ten jasno pokazuje, że liczby leczonych podawane przez NFZ nie mogą być interpretowane jako pacjento-terapię. W przypadku terapii trwających nawet 12 miesięcy, rozbieżność między ww. oszacowaniami (pacjento-terapię vs wszyscy pacjenci objęci leczeniem w ciągu roku) może być znaczna, dlatego należy ostrożnie interpretować charakter danych NFZ oraz oszacowań eksperckich, które również mogą wyrażać ogólną liczbę leczonych a nie pełne terapie.</p> <p>Podsumowując, przeprowadzenie analizy wpływu na budżet w oparciu o liczby pacjentów podawane przez NFZ wymagałoby równocześnie zastosowania średniego czasu terapii z tego samego źródła (tj. z uwzględnieniem faktu, że znaczna część chorych nie otrzymała pełnej terapii w roku kalendarzowym). Analiza wykonana w ramach obliczeń własnych Agencji (5.3.3) opiera się natomiast na niespójnych danych, tj. liczbie pacjentów wg NFZ i kosztach jednostkowych pełnej terapii, co prowadzi do nierealistycznych, znacznie przeszacowanych wydatków płatnika.</p>
<p>komentarz do uwag na Str. 79/105 (Tabela 51)</p>	<p>W analizie Wnioskodawcy przyjęto że roczny przyrost populacji przyjmujących terapię trójlekową wynosi 5,5%. Dane populacyjne dla lat 2013-2014 przekazane przez NFZ wskazują na znacznie wyższy przyrost populacji trójlekowej, wynoszący 19% rocznie.</p> <p>Dane dotyczące refundacji inhibitorów dostępne są jedynie dla kilkunastu miesięcy, dlatego wszelkie oszacowania rocznego przyrostu są obarczone znaczną niepewnością. Wydaje się, że założenie rocznego wzrostu rynku na stałym poziomie 19% w populacji już objętej refundacją inhibitorami proteazy nie jest realistyczne w kilkuletnim horyzoncie, gdyż nastąpi wysycenie populacji (prognozowana liczba leczonych przekracza w horyzoncie BIA oszacowania epidemiologiczne).</p>
<p>komentarz do uwag na Str. 84/105</p>	<p>Alternatywne oszacowanie populacji całkowitej i docelowej przeprowadzone przez Agencję na podstawie danych NFZ wykazało, iż populacja, o którą będzie rozszerzony program lekowy dla telaprewiru wyniesie 1 878 pacjentów.</p>

	Roczna liczebność populacji docelowej dla telaprewiru oszacowana przez AOTM jest ok. [REDACTED] jednak należy mieć na uwadze rozbieżności danych NFZ oraz pełnych pacjento-terapii, wynikające z innego charakteru danych (zob. wcześniejsze punkty). Warto także zaznaczyć, że w analizie wnioskodawcy dla produktu Victrelis (boceprewir), dotyczącej identycznej populacji docelowej jak w przypadku Incivo, liczebność populacji docelowej oszacowano na 486 pacjento-terapii rocznie (AWA-OT-4351-35 Victrelis). Mimo, że oszacowanie to jest jeszcze niższe od przyjętego w analizie dla Incivo, a AOTM dysponował danymi NFZ o liczbie leczonych z WZW C (AWA Victrelis, str. 64/82) , w AWA Victrelis nie kwestionowano oszacowań wnioskodawcy ani nie przeprowadzono alternatywnych, analogicznych jak w AWA Incivo, obliczeń własnych.
--	--

* 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.