

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-19/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Harvoni (sofosbuwir, ledipaswir) w ramach programu lekowego: "Leczenie sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (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 przelać 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:

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 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 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 wiązą 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.

Umowa o pracę z Gilead Sciences Poland Sp. zo.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

22/06/2015



⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																																			
Uwagi analityka Agencji dot. analizy ekonomicznej																																				
Rozdz. 3.1.2 Str. 28	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT zwrócono uwagę, że na dzień złożenia wniosku kształt projektu programu lekowego dotyczącego leczenia HCV w Polsce różnił się od aktualnie obowiązującego, który dopuszcza stosowanie inhibitorów proteaz wirusowych niezależnie od stadium włóknienia wątroby oraz genotypu dla IL28B.</p> <p>Odp. W zaproponowanym projekcie programu lekowego założono, że preparat Harvoni będzie refundowany u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a. Powyższe założenie przyjęto dla zachowania spójności ze wskazaniami refundacyjnymi dla inhibitorów proteaz wirusowych, które obowiązywały w Polsce na dzień złożenia wniosku (19 marca 2015).</p> <p>W aktualnym programie lekowym zniesione zostały ograniczenia zarówno odnośnie włóknienia, jak również genotypu dla IL28B. Sofosbuvir stanowi pangentypową opcję terapeutyczną o wysokiej skuteczności oraz bardzo szerokim spektrum działania. Może być stosowany z powodzeniem u wszystkich pacjentów cierpiących na przewlekłe WZW C, niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, genotypu wirusa, wydolności wątroby, współistniejących zakażeń (np. HIV), czy przebytego leczenia (np. biorcy przeszczepu wątroby). Żaden inny preparat, spośród dostępnych obecnie na rynku światowym, nie posiada tak szerokiego spektrum działania obejmującego wszystkie aktualnie wyodrębnione stany kliniczne związane z przewlekłym WZW C.</p>																																			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #1a3d4d; color: white;"> <th style="padding: 5px;">Genotyp</th> <th style="padding: 5px;">Harvoni, Sovaldi (SBV)</th> <th style="padding: 5px;">Viekirax (PAR/OMB/RIT)</th> <th style="padding: 5px;">Olysio (SMV)</th> <th style="padding: 5px;">Victrelis (BOC)</th> <th style="padding: 5px;">Incivo (TVR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #4f799d; color: white; padding: 5px;">GT1</td> <td style="padding: 5px;">TAK (+ LDV)</td> <td style="padding: 5px;">TAK (+ dazabuwir)</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #4f799d; color: white; padding: 5px;">GT2</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #4f799d; color: white; padding: 5px;">GT3</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #4f799d; color: white; padding: 5px;">GT4</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #4f799d; color: white; padding: 5px;">GT5-6</td> <td style="padding: 5px;">TAK</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> <td style="padding: 5px;">NIE</td> </tr> </tbody> </table>	Genotyp	Harvoni, Sovaldi (SBV)	Viekirax (PAR/OMB/RIT)	Olysio (SMV)	Victrelis (BOC)	Incivo (TVR)	GT1	TAK (+ LDV)	TAK (+ dazabuwir)	TAK	TAK	TAK	GT2	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	GT3	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	GT4	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	GT5-6	TAK	NIE	NIE	NIE
Genotyp	Harvoni, Sovaldi (SBV)	Viekirax (PAR/OMB/RIT)	Olysio (SMV)	Victrelis (BOC)	Incivo (TVR)																															
GT1	TAK (+ LDV)	TAK (+ dazabuwir)	TAK	TAK	TAK																															
GT2	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE																															
GT3	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE																															
GT4	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE																															
GT5-6	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE																															

	Populacje specjalne	Sovaldi Harvoni (SBV)	Viekirax (PAR/OMB /RIT)	Olysio (SMV)	Victrelis (BOC)	Incivo (TVR)
	Współistniejące zakażenie HIV-1	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
	Niewyrównana marskość wątroby	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
	Oczekujący na przeszczep wątroby	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
	Po przeszczepie wątroby	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
	P/wskazania lub nie-tolerancja INF	TAK	TAK	TAK (*SBV+RBV)	NIE	NIE
	<p>Nie ma zatem przeciwwskazań do takiej zmiany programu lekowego dla Harvoni, aby możliwe było leczenie wszystkich pacjentów z przewlekłym WZW C, niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia, czy genotypu wirusa, gdyż wysoka skuteczność preparatu Harvoni została potwierdzona zarówno w populacji ogólnej przewlekłego WZW C, jak również w licznych subpopulacjach.</p>					
Rozdz. 4.4, str. 50	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że analiza ekonomiczna nie zawiera informacji odnośnie przeprowadzonej walidacji zewnętrznej, a w przypadku walidacji wewnętrznej nie przedstawiono dokumentu opisującego przeprowadzenie walidacji.</p> <p>Odp.</p> <p>W ramach dostosowania analizy do warunków polskich model był systematycznie testowany przy użyciu różnych zestawów parametrów wejściowych. Walidację wewnętrzną przeprowadzono ponadto na etapie kontroli jakości. Wszystkie błędy wykazane w trakcie walidacji wewnętrznej zostały wyeliminowane.</p> <p>Rozwój powikłań wątrobowych w analizie modelowano na podstawie danych z badań epidemiologicznych i rejestrów dotyczących ryzyka wystąpienia tych zdarzeń, a zatem danych właściwych do tego typu zastosowań. Nie odnaleziono natomiast odpowiednich danych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.</p>					
Rozdz. 4.4, str. 51	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT odniesiono się do kwestii czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem. Zwrócono uwagę, że model ze względu na swoją konstrukcję nie uwzględnia możliwości rozpoczęcia terapii u pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby.</p> <p>Zgodnie z przytoczonymi przez analityków AOTMiT informacjami ze względu na strukturę modelu, którym dysponowano podczas</p>					

opracowania analizy, nie było możliwe wyodrębnienie populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, przy czym należy podkreślić, że wspomniana grupa pacjentów mieści się w innej analizowanej subpopulacji tj. w grupie pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, stanowiąc niewielki jej odsetek (7%).

Powyższe założenie posiada niewielki wpływ na uzyskane rezultaty z następujących powodów:

1. Niewielka liczebność wspomnianej subpopulacji (podgrupa ta stanowi około 7% populacji pacjentów, u których nie można stosować IFN, co odpowiada ok. 0,3% populacji docelowej).
2. U pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby stosowany jest bardziej intensywny, niż w populacjach mniej obciążonych, schemat leczenia (H24 + RBV), dzięki czemu również w tej subpopulacji terapia lekiem Harvoni osiąga wysoką skuteczność, przy utrzymaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa, a zaproponowany wnioskiem mechanizm podziału ryzyka (RSS) sprawia, że koszty terapii powyższym schematem są akceptowalne z perspektywy płatnika publicznego.
3. Brak wyodrębnienia powyższej grupy pacjentów prowadzi wprawdzie do pominięcia niektórych kosztów związanych z terapią powikłań. Tym niemniej ze względu na wysoką skuteczność preparatu Harvoni koszty te będą niższe w grupie leczonej tym preparatem niż w ramieniu komparatora (aktualna terapia standardowa to leczenie objawowe – nieskuteczne odnośnie uzyskania SVR), a co za tym idzie przyjęte założenie może zmniejszać różnice w kosztach na niekorzyść Harvoni, zatem jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

W związku z powyższym uznano, że wyniki uzyskane w szerszej populacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, są reprezentatywne również dla rozważanej podgrupy pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Wyodrębnienie w obliczeniach przytoczonej grupy chorych miałoby znikomy wpływ na wyniki i wnioski z analizy, a biorąc pod uwagę różnice w skuteczności pomiędzy Harvoni i terapią objawową, przyczyniałoby się do zwiększenia opłacalności Harvoni.

Rozdz. 4.4,
str. 51

W analizie weryfikacyjnej AOTMiT zwrócono uwagę, że analiza ekonomiczna nie wyodrębnia szczegółowych subpopulacji:

- pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby lub po przeszczepie wątroby,
- pacjenci z pWZWC z koinfekcją HIV,
- pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV,

W momencie składania wniosku (19 marzec 2015 rok) dla Harvoni badania kliniczne dotyczące wyżej wymienionych subpopulacji nie były opublikowane, dlatego nie zostały uwzględnione w ramach analizy klinicznej, tym niemniej w oparciu o doniesienia konferencyjne oraz informacje prasowe ustalono, że skuteczność schematów opartych na Harvoni jest wysoka niezależnie od dodatkowych obciążeń, takich jak

	<p>koinfekcja HIV, oczekiwanie na przeszczep lub stan po przeszczepie. W badaniu SOLAR-1 skuteczność schematu H24+RBV u biorców przeszczepu mierzona wskaźnikiem SVR12 wynosiła 95%. Z kolei w badaniu ERADICATE 98% pacjentów z koinfekcją HIV i HCV leczonych preparatem Harvoni uzyskało SVR12.</p> <p>Z tego względu w analizie ekonomicznej nie zostały wyodrębnione w/w populacje docelowe, gdyż omawiane stany kliniczne nie stanowią czynników modyfikujących szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie tj. SVR. Tym samym opłacalność stosowania Harvoni wyznaczona dla populacji ogólnej dotyczy również w/w subpopulacji.</p> <p>Ewentualne dodatkowe koszty związane z leczeniem stanów współistniejących w równym stopniu obciążają zarówno grupę Harvoni, jak i komparatora, a zatem nie mają wpływu na wyniki opłacalności. Należy podkreślić, że liczebność powyższych populacji jest niewielka, a co za tym idzie wpływ ewentualnych pominiętych różnic związanych ze współistniejącymi chorobami byłby znikomy i rozkładałby się równomiernie lub zaniżałby koszty w ramieniu komparatora (ze względu na wyższą skuteczność Harvoni niż komparatorów).</p> <p>Zgodnie z dostępnymi informacjami, grupa pacjentów poddanych przeszczepowi wątroby w 2013 roku obejmowała około 80 osób, co stanowi jedynie 3% populacji docelowej.</p> <p>Zgodnie z danymi z badania Panasiuk 2012, odsetek pacjentów z koinfekcją HIV stanowi <3% populacji chorych na WZW C w Polsce. W związku z tym brak wyodrębnienia tych populacji nie powinien mieć wpływu na wnioski płynące z analizy.</p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów AOTMiT w praktyce klinicznej manifestacje pozawątrobowe dotyczą 2-5% pacjentów (str. 104 AOTMiT-OT-4351-20/2015).</p>
Rozdz. 4.4, str. 51	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT odniesiono się do kwestii czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem.</p> <p>W analizie podstawowej uwzględniono czas trwania terapii preparatem Harvoni równy 12 tygodni u pacjentów bez marskości wątroby i 24 tygodnie u pacjentów z marskością wątroby. W ramach proponowanego programu lekowego możliwe jest również uzasadnione skrócenie terapii do 8 tygodni u większości pacjentów dotychczas nieleczonych, którzy stanowią około 73% populacji docelowej (zgodnie z BIA). Z kolei tylko u pozostałych 27% pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dopuszcza się wydłużenie czasu stosowania Harvoni do 24 tyg. Należy jednocześnie podkreślić, że o ile skrócenie czasu trwania terapii związane jest z proporcjonalnymi oszczędnościami z perspektywy płatnika, o tyle stosowanie terapii powyżej 12 tygodnia, w oparciu o zaproponowany mechanizm RSS jest również akceptowalne dla NFZ. Tym samym przyjęte założenie pozostaje w zgodzie z podejściem konserwatywnym.</p>
Rozdz. 4.4,	W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że analiza ekonomiczna

str. 52	<p>została przeprowadzona z uwzględnieniem odsetków SVR dla populacji ogólnej, podczas gdy populacja docelowa obejmuje wyłącznie pacjentów z stopniem włóknienia co najmniej 2 w skali Scheuer'a.</p> <p>W analizie klinicznej, na podstawie wyników badania ION-3 wykazano, że odsetek pacjentów z SVR w podgrupie F0 lub F1 (wg METAVIR) był zbliżony, jak w subpopulacji bardziej obciążonej tj. F2 lub F3 wg METAVIR (95% vs 98%). Wobec powyższego wyniki uzyskane dla populacji ogólnej można traktować jako reprezentatywne dla populacji z co najmniej 2 stopniem włóknienia.</p>
Rozdz. 4.4, str. 52	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że model nie uwzględnia możliwości wystąpienia nawrotu zakażenia u osób po przeszczepie wątroby.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w 20-letnim horyzoncie czasowym ok. 2% pacjentów leczonych preparatem Harvoni zostanie poddanych przeszczepowi wątroby, co odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu na poziomie około 0,1%. Jednocześnie z uwagi na niższą skuteczność aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych odsetek ten jest wyższy w grupie komparatora. W związku z powyższym pominięcie w modelu możliwości przejścia ze stanu „po przeszczepie” w stan „aktywnego zakażenia” w znacznie większym stopniu zaniża koszty i podwyższa efekty zdrowotne w grupie komparatora niż w ramieniu Harvoni, a tym samym stanowi podejście konserwatywne.</p>
Rozdz. 4.4, str. 52	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że model nie uwzględnia możliwości wystąpienia progresji włóknienia wątroby u pacjentów osiągających SVR (brak możliwości przejścia między stanami „Odpowiedź SVR-brak marskości wątroby” → „Odpowiedź SVR-marskość wątroby”).</p> <p>Badania populacyjne wskazują, że ryzyko powikłań wątrobowych u pacjentów, którzy uzyskali SVR jest niewielkie i prawdopodobnie zbliżone do populacji ogólnej. W badaniu Morisco 2013 powikłania wątrobowe odnotowano zaledwie u 3 pacjentów spośród 150 osób w ponad 8-letnim horyzoncie czasowym, co odpowiada rocznemu ryzyku na poziomie 0,23% . Jednocześnie w innym badaniu (Maylin 2008) u pacjentów z SVR w 3-letnim okresie obserwacji zmniejszenie włóknienia odnotowano u 56%, a pogorszenie tylko u 12%.</p> <p>Oznacza to, że przyjęte w analizie założenie ma charakter konserwatywny, przy czym z uwagi na niską częstość zdarzenia w niewielkim stopniu wpływa na wynik końcowy.</p>
Rozdz. 4.4, str. 52	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że model łączy osoby w stanie „brak marskości wątroby” z różnymi stopniami włóknienia wątroby, ale jeszcze bez marskości, a zdaniem analityków AOTMiT osoby z bardziej zaawansowanym stopniem włóknienia wątroby mogą</p>

	<p>generować wyższe koszty i cechować się różną szansą osiągnięcia SVR niż osoby z mniej zaawansowanym stopniem włóknienia.</p> <p>Jak już wcześniej wspomniano skuteczność Harvoni w populacji F0-F1 była zbliżona do skuteczności raportowanej u chorych z bardziej zaawansowanym włóknieniem (F2-F3), a zatem przyjęte w analizie założenie o jednakowej efektywności terapii niezależnie od stopni włóknienia wątroby jest zasadne.</p> <p>Koszty stanów zdrowia zostały w modelu zróżnicowane ze względu na stopień włóknienia wątroby w momencie rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. Zgodnie z danymi przedstawionymi w wersji papierowej analizy, różnice kosztów między stadium łagodnym (F2) a umiarkowanym (F3) choroby są niewielkie w odniesieniu do kosztu leków. W związku z tym brak wyodrębnienia osobnych stanów dla tych pacjentów w późniejszych cyklach modelu nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.</p>
<p>Rozdz. 4.4, str. 52</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że należy traktować przedstawione oszacowania analizy ekonomicznej w wariancie z RSS z ostrożnością, gdyż model uwzględnia jedną stałą cenę Harvoni w analizie podstawowej, podczas gdy będzie ona ulegać zmianie w kolejnych latach z uwagi na konstrukcję proponowanego RSS.</p> <p>W ramach dostosowania analizy do warunków polskich nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu, która wymusiła zastosowanie jednej ceny Harvoni w kolejnych latach. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia zakładając skrajne wartości ceny preparatu Harvoni, jednak nie wykazano zmiany.</p> <p>Ponadto należy zauważyć, że w przeprowadzone symulacje zakładały leczenie wyłącznie pacjentów w stadium 2 zaawansowania włóknienia (zgodnie z wnioskiem oraz z obowiązującym wówczas programem lekowym), przez co oszacowana liczebność populacji docelowej była niższa od optymalnej z punktu widzenia założeń RSS.</p> <p>W kwietniu br. nastąpiła zmiana program lekowego polegająca na dopuszczeniu terapii inh. proteaz u wszystkich pacjentów z przewlekłym WZW C, bez względu na stopień włóknienia. Przyjmując, że ostateczna decyzja refundacyjna dla preparatu Harvoni będzie spójna z aktualnie obowiązującym programem lekowym, należy się spodziewać zwiększenia liczebności populacji docelowej (w porównaniu z wartościami uwzględnionymi w analizach), co pozwoli na pełniejsze wykorzystanie zaproponowanego mechanizmu RSS, poprzez obniżenie ceny jednostkowej terapii.</p>
<p>Rozdz. 4.4, str. 52-53</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że roczne koszty niektórych stanów zdrowia w papierowej wersji analizy nie zgadzają się z wartościami wprowadzonymi do modelu, a w publikacji, na którą powołuje się wnioskodawca (Kaczor 2012), nie wymieniono tych</p>

	<p>kosztów.</p> <p>W wersji papierowej analizy pojawił się błąd edytorski polegający na zacytowaniu nieprawidłowych wartości dotyczących kosztów stanów zdrowia. W wersji obliczeniowej (MS Excel) analizy podano prawidłowe wartości, a tym samym wszystkie wygenerowane wyniki analizy ekonomicznej, w tym również prezentowane w wersji papierowej, są poprawne.</p> <p>Koszty stanów zdrowia, o których mowa powyżej, zaczerpnięto z opublikowanej na stronie AOTMiT analizy ekonomicznej dla preparatu Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej leczonych. Przytoczone źródło danych zostało wymienione w spisie bibliograficznym analizy ekonomicznej dla Harvoni (w spisie bibliograficznym pozycja nr 99 analizy ekonomicznej).</p>
Rozdz. 4.4, str. 52-53	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że w wersji papierowej nie zostały przedstawione wyniki scenariuszy analizy wrażliwości 10a i 10b.</p> <p>Scenariusze powyższe odnoszą się do testowania zmiennych kosztowych pochodzących z prac Simon 2006 i Orlewska 2003, które raportowano z perspektywy NFZ + pacjent. W żadnej z prac nie zidentyfikowano analogicznych kosztów z perspektywy NFZ. W związku z tym wyniki analizy wrażliwości opracowane wg scenariuszy 10a i 10b przedstawiono jedynie z perspektywy NFZ + pacjent.</p>
Rozdz. 4.4, str. 53	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że sposób obliczenia kosztów PegINFα2a i 2b pozostaje niejasny.</p> <p>Koszty PegINFα2a i 2b w analizie obliczono w następujący sposób:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W pierwszej kolejności wyznaczono średnie koszty za 1 mg PegINFα i PegINFβ korzystając odpowiednio z cen urzędowych wszystkich refundowanych preparatów tych leków oraz ich kosztów zgodnych z aktualnym komunikatem DGL NFZ za okres od stycznia do listopada 2014 roku ważonych danymi sprzedażowymi NFZ za okres od stycznia do listopada 2014 roku. 2. Następnie średnie koszty 1 mg PegINFα2a i PegINFα2b zostały skompilowane ze średnimi dawkami tygodniowymi tych leków (wynoszącymi odpowiednio 172 mg dla PegINFα i 102 mg dla PegINFβ oraz wyznaczonymi w sposób analogiczny do średnich kosztów 1 mg tych leków) oraz ich udziałami uwzględnionymi w analizie wpływu na budżet w pierwszym roku analizy (tj. od 1 lipca 2015 do 1 lipca 2016 roku; odpowiednio 77% i 23%). 3. Odpowiednie obliczenia przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy wpływu na budżet. Szczegółowe kalkulacje znajdują się w pliku obliczeniowym tej analizy.
Rozdz. 4.4, str. 53	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że długości terapii dwu- i trójlekowej podane w modelu są inne niż zadeklarowane w papierowej</p>

	<p>wersji.</p> <p>W wersji papierowej analizy w rozdziałach 3.2.2. oraz 3.2.3. wystąpił błąd edytorski polegający na podaniu niewłaściwych wartości odnośnie czasu trwania terapii dwu- i trójlekowych, a także niewłaściwego źródła wykorzystanych danych. Prawidłowe wartości odnośnie w/w zmiennych znajdują się w rozdziale 3.5, a także w pliku obliczeniowym analizy ekonomicznej. W związku z powyższym wskazane niespójności nie mają wpływu na uzyskane wyniki.</p>
<p>Rozdz. 4.4, str. 53</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że koszt leczenia działań niepożądanych, w szczególności anemii, jest inny w modelu niż zadeklarowano w papierowej wersji analizy (analiza 3205 zł – 3240 zł w zależności od przyjętej perspektywy, model: ok. 32 zł w obu perspektywach).</p> <p>Rozbieżność odnośnie w/w wartości wynika z różnic w sposobie ich definiowania w modelu. Podane w wersji papierowej wartości odnoszą się do kosztu leczenia anemii u jednego pacjenta (3205 zł – 3240 zł w zależności od przyjętej perspektywy). W modelu przyjęto, że leczenie anemii podejmowane jest u 1% pacjentów, u których wystąpiło to zdarzenie. W związku z tym średni koszt leczenia przypadający na jednego pacjenta z anemią w modelu wynosi około 32 zł. W przypadku pozostałych działań niepożądanych zakładano, że leczeni są wszyscy pacjenci, u których wystąpiło dane zdarzenie.</p> <p>Jednocześnie warto podkreślić, że z uwagi na to, że częstość występowania anemii u pacjentów leczonych Harvoni jest niższa niż u pacjentów leczonych interwencjami alternatywnymi, przyjęte założenie (o tym że nie wszyscy pacjenci z anemią podlegają terapii) jest zgodne z podejściem konserwatywnym.</p>
<p>Rozdz. 4.5.8, str. 62</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że istnieją wątpliwości, czy model uwzględnia zwrot kosztów opakowań, jakie będą zużyte po 12 tygodniu terapii Harvoni w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS.</p> <p>W celu zweryfikowania przytoczonych wątpliwości, obliczenia w modelu zostały ponownie sprawdzone. Na podstawie przeprowadzonej weryfikacji stwierdzono, że wyniki uzyskane w modelu przy uwzględnieniu proponowanej RSS są naliczane poprawnie w rozważanym zakresie. Odpowiednie obliczenia przedstawiono w komórkach J16:J18 na zakładce „Model costs” pliku obliczeniowego.</p>
<p>Rozdz. 4.5.9, str. 63</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT przedstawiono obliczenia własne Agencji mające na celu kalkulację ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku jest wyższy niż koszt stosowania technologii alternatywnej, przy uwzględnieniu jedynie kosztów substancji czynnych i długości trwania terapii zgodnie ze schematami przejętymi w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.</p>

	<p>W powyższych kalkulacjach własnych Agencji pomięto szereg istotnych kosztów związanych z monitorowaniem terapii oraz kosztami leczenia powikłań. Podejście takie pod względem metodycznym należy uznać za nieprawidłowe i nieuprawnione, zwłaszcza w kontekście znacznej różnicy w skuteczności pomiędzy interwencją badaną a komparatorami. Wobec powyższego uzyskane dane nie powinny stanowić źródła podejmowania decyzji odnośnie opłacalności terapii, a mogą jedynie służyć, jako dane pomocnicze – rodzaj analizy wrażliwości.</p>
<p>Rozdz. 5.2, Tabela 43, str. 67</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.</p> <p>Istotnie, w analizie podstawowej BIA nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Może to prowadzić do nieznacznego niedoszacowania całkowitych wydatków płatnika, przy czym w zdecydowanie większym stopniu dotyczyć to będzie wydatków w scenariuszu aktualnym z uwagi na wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dla aktualnie dostępnych opcji niż dla Harvoni. Tym samym, prowadzi to do wzrostu wyników inkrementalnych analizy (zawyża koszty inkrementalne), co jest działaniem na niekorzyść interwencji ocenianej, a zatem pozostaje w zgodzie z podejściem konserwatywnym.</p>
<p>Rozdz. 5.2, Tabela 42, str. 68</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano na niedoszacowanie liczebności populacji pacjentów oczekujących na leczenie. Podano, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Harvoni, w pierwszym roku refundacji do terapii wnioskowanym preparatem włączona zostanie skumulowana z poprzednich lat populacja pacjentów oczekujących na leczenie.</p> <p>Liczebność przytoczonej grupy pacjentów wyznaczona została w analizie wpływu na budżet w oparciu o odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej. Uzyskany wynik obarczony jest znaczną niepewnością. Tym niemniej precyzyjne oszacowanie powyższych wartości w warunkach polskich jest praktycznie niemożliwe z uwagi na brak kompleksowych prospektywnych rejestrów pacjentów z przewlekłym WZW C.</p> <p>Teoretycznie wydaje się możliwe oszacowanie powyższych wartości w oparciu o dane epidemiologiczne oraz kliniczne (sugestia analityków AOTMiT). Wymagałoby to jednak przyjęcia szeregu założeń i uproszczeń, co z dużym prawdopodobieństwem musiałoby prowadzić do znacznego zniekształcenia wyniku i wysokiej ich niepewności. Należy podkreślić, że na etapie opracowywania analizy wpływu na budżet odrzucono taką formę kalkulacji z uwagi na jej niską spójność z danymi historycznymi. W ramach testowania powyższego podejścia metodycznego wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorami proteaz wirusowych w Polsce w 2013 roku</p>

	<p>(zgodnie z obowiązującym wówczas programem lekowym) w oparciu o dane epidemiologiczne i dane odnośnie skuteczności terapii interferonowej. Uzyskaną wartość zestawiono z liczbą pacjentów rzeczywiście leczonych w 2013 roku inhibitorami proteaz wirusowych. Na podstawie danych literaturowych oszacowano, że w 2013 roku terapię inhibitorami proteaz powinno rozpocząć około 2 tys. pacjentów, tymczasem w rzeczywistości (wg danych sprzedażowych) było ich około 2,5-krotnie mniej (ok. 800 osób).</p> <p>Szacując liczebność populacji docelowej wzięto również pod uwagę fakt, że w latach 2014-2015 firma Gilead Science Polska przekazała w formie darowizny preparaty Harvoni i Sovaldi w liczbie odpowiadającej 100 kursom terapii Harvoni oraz 200 kursom terapii Sovaldi, co z pewnością przyczyniło się do zmniejszenia liczby pacjentów oczekujących na terapię z poprzednich lat.</p> <p>Wydaje się zatem, że przyjęte w analizie założenia odnośnie liczebności populacji docelowej w miarę poprawnie odzwierciedlają rzeczywiste zapotrzebowanie na leczenie preparatem Harvoni. Jednocześnie należy podkreślić, że gdyby liczba ta okazała się wyższa od zakładanej, wówczas pozwoli to na skuteczniejsze wykorzystanie zaproponowanego mechanizmu RSS.</p>
<p>Rozdz. 5.2, Tabela 42, str. 67 (powtórzone w dwóch akapitach)</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano na wątpliwości analityków Agencji odnośnie przyjętego w analizie podstawowej odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej na poziomie 3,8% wśród pacjentów uprzednio nieleczonych, podczas gdy w opinii ekspertów wartość ta sięga do 20%.</p> <p>Z uwagi na fakt, że opinia eksperta cechuje się niższą wiarygodnością (zgodnie z klasyfikacją dowodów naukowych zamieszczoną w wytycznych AOTM) niż dane z badań, w pierwszej kolejności uwzględniano dane z badań.</p> <p>Dane dotyczące odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej dostępne były w dwóch pracach, przy czym raportowane wartości cechowały się znaczną rozbieżnością.</p> <p>W badaniu Talal 2013 przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych odsetek pacjentów niekwalifikujących się do terapii interferonowej oszacowano na 17,3%, jednakże znaczną część przeciwwskazań stanowiły stany przejściowe, takie jak: anemia (w praktyce klinicznej możliwa do wyleczenia), czy ciąża. Ponadto wspomniana anemia, nie stanowi przeciwwskazania do stosowania PegIFNα, a jedynie RBV, a zatem w tej grupie można rozważyć monoterapię interferonem.</p> <p>W greckim badaniu Papadopoulos 2013 odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej oszacowano na 3,8%, a w definicji przeciwwskazań nie uwzględniano stanów przejściowych.</p>

	<p>Biorąc pod uwagę zarówno różnice w definicji przeciwwskazań do terapii interferonowej, jak również fakt, że badanie Talal 2013 zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych uznano, że rezultaty uzyskane w badaniu Papadopoulos 2013 znacznie bardziej odpowiadają warunkom polskim.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odsetek z badania Talal 2013 (wariant C), zbieżny z odsetkiem osób niekwalifikujących się do terapii IFN, który raportują eksperci kliniczni.</p>
<p>Rozdz. 5.2, Tabela 42, str. 68</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że wykorzystane w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy ceny komparatorów (telaprewiru, boceprewiru, PegIFNα) zaczerpnięte z wykazu leków refundowanych nie stanowią rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika, gdyż nie uwzględniają ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka. Analitycy AOTMiT zwrócili jednocześnie uwagę, że w wariantcie głównym BIA bardziej zasadne byłoby uwzględnienie kosztów komparatorów obliczonych na podstawie danych NFZ, które przedstawiono w analizie wrażliwości (wariant D1).</p> <p>W dniu zakończenia analizy dostępny był komunikat DGL NFZ za okres styczeń – listopad 2014. Danych z tego komunikatu nie uwzględniono w analizie podstawowej, gdyż uzyskane na ich podstawie koszty leków byłyby aktualne na okres styczeń - listopad 2014 roku (z uwagi na możliwe zmiany cen leków w czasie oraz sposób prezentacji danych w komunikatach DGL NFZ wyznaczone na ich podstawie koszty dotyczą średniej wyceny leków w analizowanym okresie), nie zaś na dzień składania wniosku refundacyjnego. Oznacza to, że wartości wyliczone na podstawie wspomnianych danych nie byłoby zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.</p> <p>Ponadto należy zauważyć, że dane z komunikatów NFZ, podobnie jak ceny z wykazu leków refundowanych, nie odzwierciedlają w pełni realnych kosztów płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianych terapii, ponieważ nie uwzględniają wszystkich rodzajów rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne – w tym mechanizmu RSS typu <i>payback</i>. W związku z tym, wykorzystanie danych z komunikatów NFZ wiązałoby się z ograniczeniem polegającym na nierównym traktowaniu poszczególnych interwencji.</p> <p>Ostatecznie za nieuwzględnieniem rozważanych kosztów w analizie przemawiają również obserwowane nieścisłości w sposobie raportowania danych w komunikatach DGL NFZ, przejawiające się istotnymi zmianami w wycenie leków wraz z publikowanymi korektami komunikatów.</p> <p>Niezależnie od przytoczonych powyżej argumentów, obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnej wyceny leków (na podstawie komunikatów DGL NFZ), przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości.</p>

<p>Rozdz. 5.2, Tabela 42, str. 68</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT wskazano, że szacując populację docelową nie uwzględniono faktu, iż pacjenci z pozawątrobową manifestacją HCV mogą być kwalifikowani niezależnie od stopnia włóknienia wątroby.</p> <p>Przyjęte założenie ma faktycznie charakter upraszczający i może w niewielkim stopniu prowadzić do niedoszacowania liczebności populacji docelowej, aczkolwiek:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Liczebność populacji pacjentów z pozawątrobową manifestacją HCV została oszacowana na ok. 2-5% (str. 104 AOTMiT-OT-4351-20/2015). 2. W analizie obejmującej 340 pacjentów z WZW C, (wykonanej w ramach pracy doktorskiej dr Doroty Zarębskiej – Michaluk, Eskulap Świętokrzyski nr 2007-01) wykazano, że stopień włóknienia wątroby był najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym pozawątrobowej manifestacji HCV. Wydaje się zatem, że pozawątrobową manifestacją HCV tylko sporadycznie występuje u pacjentów ze stopniem włóknienia <2, a zatem pominięcie tej grupy w kalkulacji liczebności populacji docelowej w niewielkim stopniu wpływa na końcowe rezultaty BIA.
<p>Rozdz. 5.2, Tabela 42, str. 68</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT podniesiono kwestię, że zgodnie z modelem BIA w każdej linii leczenia przeciwwirusowego pacjenci leczeni są najbardziej skuteczną z możliwych terapii. Zgodnie z tym założeniem, pacjenci, u których terapia preparatem Harvoni nie powiedzie się, nie będą przystępować do leczenia innymi dostępnymi w ramach programu opcjami terapeutycznymi, co może prowadzić do niedoszacowania wydatków płatnika w kolejnych latach.</p> <p>Zgodnie z wynikami opracowanej analizy klinicznej, schematy z Harvoni charakteryzują się najwyższą skutecznością spośród rozważanych opcji terapeutycznych. Odsetek pacjentów z SVR dla tych schematów mieści się w zakresie 94,9–97,1%. Oznacza to, że spośród pacjentów leczonych preparatem Harvoni jedynie 3-5% nie zostanie wyleczonych, przy czym część z nich przed zastosowaniem Harvoni stosowała nieskutecznie leczenie przeciwwirusowe na bazie interferonów (pacjenci wcześniej leczeni), a pewna grupa w związku ze stopniem zaawansowania choroby (np. niewyrównana marskość wątroby) będzie miała przeciwwskazania do stosowania terapii opartych na interferonie. Należy również podkreślić, że rozważanie możliwości zastosowania terapii interferonowej u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi pomimo stosowania najskuteczniejszej opcji terapeutycznej wydaje się całkowicie nieuzasadnione klinicznie. W tej grupie chorych zasadnym byłoby rozważenie alternatywnych terapii bezinterferonowych.</p> <p>W związku z tym należy uznać, że zastosowane w analizie uproszczenie polegające na założeniu, że pacjenci, u których terapia preparatem Harvoni nie powiedzie się, nie będą przystępować do leczenia innymi dostępnymi w ramach programu opcjami</p>

	terapeutycznymi, nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.
--	---

* 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

* 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

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.