



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

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-30/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

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:

GERALD WALIGORA

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
.....

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.);
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą 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.

PRACOWNIK ABBVIE

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

25.09.2015

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Geidll Wajon

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str.: 10, 20, 31 (Tab. 12), 33, 62, 64, 105 107, 124, 128	<p>Dotyczy: „Populacja na którą przedstawiono analizy (PASI>10, BSA>10% oraz DLQI>10) jest szersza niż populacja, o którą ma być poszerzony program lekowy (pacjenci z PASI>10 i PASI≤18). Populacja pacjentów z łuszczycą ciężką (PASI>18) jest aktualnie leczona w obowiązującym programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”</p> <p>„Brak jest wyników analizy efektywności klinicznej dla wnioskowanej populacji pacjentów, tj. obejmującej pacjentów z PASI >10 i ≤18.”</p> <p>Obecnie przyjęty próg kwalifikacji pacjentów z łuszczycą do terapii biologicznej (PASI > 18) nie posiada żadnego uzasadnienia klinicznego. Został ustalony w sposób arbitralny, bez poparcia odpowiednimi dowodami naukowymi i miał prawdopodobnie na celu ograniczenia wydatków budżetowych poprzez redukcję liczby chorych kwalifikujących się do terapii biologicznej. Nie odnaleziono bowiem żadnych danych klinicznych przemawiających za tym, że pacjenci z PASI > 18 odnoszą większe korzyści niż pozostali chorzy posiadający do wskazania do stosowania preparatu Humira.</p> <p>Praktyka kliniczna wskazuje, iż u części pacjentów pomimo relatywnie niskiego poziomu PASI oraz BSA choroba może mieć poważny wpływ na jakość życia pacjentów (<i>Dermatology</i> 2005, 210:194), co jest sytuacją typową np.: w przypadku zajęcia rąk i stóp lub skóry głowy. Zgodnie z opinią AOTM, w takich sytuacjach „kwalifikacje ciężkości choroby należy przeprowadzać indywidualnie...” (AOTM-OT-4351-25/2012, strona 14/109). Tym samym istniejące, nieoparte dowodami klinicznymi ograniczenie kryteriów kwalifikacji chorych do PASI>18 jest nieetyczne, gdyż wyklucza możliwość stosowania terapii u części chorych z ciężką łuszczycą.</p> <p>Niezrozumiałe jest więc oczekiwanie, by dostępne badania kliniczne dostarczały precyzyjnych oszacowań efektywności klinicznej w populacji arbitralnie i – jak przedstawiono powyżej w sposób niepoparty dowodami klinicznymi – zawężonej. Próby narzucenia w badaniach klinicznych zbyt restrykcyjnych kryteriów kwalifikacji prowadzą bowiem do ograniczenia wiarygodności zewnętrznej eksperymentów medycznych (<i>Lancet</i> 2005,</p>

365: 82–93; *Trials* 2014, **15**:310).

Z powodu oczywistego braku dowodów naukowych odnoszących się wyłącznie do populacji rozszerzonej (PASI 10-18) populacja docelowa przyjęta w analizie klinicznej obejmuje chorych z wyjściowym poziomem PASI>10, **a tym samym jest w pełni zbieżna z populacją chorych z łuszczycą plackowatą, u których, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie stosowany adalimumab.**

Jako dodatkowe uzasadnienie przyjętej definicji populacji docelowej wnioskodawca wskazał, iż nie istnieją obecnie dowody naukowe wskazujące, iż pacjenci z niższym wyjściowym PASI uzyskują niższą korzyść kliniczną wyrażoną PASI75 niż chorzy z większą wyjściową oceną PASI. Wnioskodawca przedstawił do wiadomości AOTMiT oraz MZ wyniki meta-regresji Bayesowskiej, przeprowadzone zgodnie z wytycznymi NICE, wskazujące, iż średnia wyjściowa wartość PASI nie wpływa w istotny statystycznie sposób na wielkość uzyskiwanego efektu klinicznego w odniesieniu do PASI75 względem grupy PLC (współczynnik beta regresji $\log OR(PASI) = 0,007$ 95%CI[-0,075; 0,102]).

Dotyczy: „**Przedstawione przez wnioskodawcę argumenty odwołujące się do wyników meta regresji Bayesowskiej oraz analizy regresji zależności wyjściowego poziomu PASI od lnOR dla PASI75 względem PLC nie są przekonujące, ponieważ dotyczą średnich wartości wyjściowych PASI z poszczególnych badań a nie danych dla indywidualnych pacjentów.**”

Str. 124

Meta-regresja jest uznanym i powszechnie stosowanym narzędziem statystycznym pozwalającym między innymi na oszacowanie wpływu czynników zakłócających (w tym zagregowanych na poziomie badania) na uzyskiwany efekt kliniczny w sytuacji, gdy dane surowe nie są dostępne. W tym celu narzędzie to jest zalecane i akceptowane przez Cochrane (http://handbook.cochrane.org/chapter_9/9_6_4_meta_regression.htm) oraz takie agencje HTA jak NICE (<http://www.nicedsu.org.uk/TSD3%20Heterogeneity.final%20report.08.05.12.pdf>) oraz PBAC (<http://www.pbac.pbs.gov.au/section-c/c2-focused-analytical-plan.html>)

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza meta-regresji została przeprowadzona zgodnie z zasadami EBM i stanowi dowód naukowy o najwyższej dostępnej wiarygodności. Podważanie wiarygodności wyników meta-regresji jedynie w oparciu o jej ograniczenia metodologiczne, bez poparcia żadnymi dostępnymi danymi klinicznymi, jest całkowicie

	<p>niezrozumiałe i sprzeczne z aktualną wiedzą medyczną. Warto przy tym nadmienić, że metaregresja nie jest jedyną metodą analityczną bazującą na danych zagregowanych. Analogiczna sytuacja dotyczy metaanalizy, której istota polega na kumulacji danych zagregowanych, a która dotychczas nie budziła wątpliwości analityków AOTMiT.</p>
<p>Str. 124, 128, 157</p>	<p>Dotyczy: „...Pacjenci z niskim poziomem PASI uzyskują mniejszą bezwzględną poprawę stanu zdrowia w stosunku do pacjentów z wysokim PASI (dla pacjentów z wyjściowym PASI =10 spadek PASI 75 wyniesie ok. 7,5, natomiast dla pacjenta z wyjściowym PASI = 20 spadek ten wyniesie ok. 15).”</p> <p>Sugestia AOTMiT, iż bezwzględna redukcja wartości PASI odzwierciedla poprawę stanu zdrowia jest najpewniej błędna mając na uwadze, iż celem terapii łuszczycy jest poprawa jakości życia (QoL) poprzez redukcję objawów choroby (http://www.abw-verlag.de/db_picture.php?120;BOOKS_BookList;Leseprobe; <i>Arch Dermatol Res.</i> 2008, 300:537), przy czym, jak wykazały wyniki niemieckiego rejestru obejmującego 1500 chorych, wyjściowy poziom PASI jedynie w nieznacznym stopniu koreluje z poziomem QoL. Ponadto, u wielu chorych, pomimo stosunkowo niewielkiego nasilenia zmian skórnych wyrażonego wskaźnikiem PASI, łuszczycy w sposób bardzo silny obniża poziom QoL (<i>Dermatology</i> 2008, 216:366). Dzieje się tak np.: w przypadku zajęcia skóry rąk, stóp oraz twarzy, co ogromnie obniża jakość życia chorego (AOTM-OT-4351-25/2012, strona 14/109).</p> <p>Oznacza to, iż u pacjenta z dużym wpływem choroby na jakość życia, ale umiarkowanym wyjściowym PASI (np. z zajęciem skóry twarzy i dłoni) mniejsza bezwzględna redukcja PASI będzie wiązała się z wyższą korzyścią kliniczną niż duża poprawa bezwzględna PASI u pacjenta z niewielkim wpływem łuszczycy na jakość życia.</p> <p>Z kolei za słusznością oceny względnej poprawy PASI przemawia związek pomiędzy prawdopodobieństwem uzyskania PASI75 z poprawą jakości życia wyrażoną za pomocą skali DLQI (<i>Arch Dermatol Res</i> 2008 300:537).</p>
<p>Str. 58</p>	<p>Dotyczy: Uwaga AOTMiT: „W analizie wnioskodawcy nie zostały opisane wyżej wymienione skale/kwestionariusze”</p> <p>W analizie wnioskodawcy przedstawiono podstawowe informacje dotyczące głównych kwestionariuszy i skal oceny nasilenia łuszczycy, tj.: PASI, BSA oraz DLQI. Ponadto należy zauważyć, że wszystkie uwzględnione w analizach wyniki były uzyskane w oparciu o powszechnie uznane, kwestionariusze i skale ocen, które są powszechnie dostępne w literaturze oraz sieci Internet.</p>

<p>Str. 59–60; Tab. 15</p>	<p>Dotyczy: Rozbieżności przy ocenie wiarygodności metodologicznej mierzonej w skali Jadad</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że skala oceny wiarygodności badań zaproponowana przez Jadad nie jest w pełni wystandaryzowana i powtarzalna. Zwraca się uwagę, że w przypadku korzystania ze skali Jadad mogą wystąpić niewielkie różnice w ocenie tych samych badań przez różnych analityków, co jest zjawiskiem naturalnym i stosunkowo często obserwowanym w praktyce (<i>Control Clin Trials</i> 1999, 20:448; 9th International Cochrane Colloquium: CMR-3674).</p> <p>Podobnie w przedmiotowym wskazaniu (łuszczycy plackowata) opublikowane przeglądy systematyczne różniły się pod względem oceny Jadad w stosunku do tych samych badań klinicznych (<i>Br J Dermatol.</i> 2015, 172:504; <i>Br J Dermatol.</i> 2014, 170:261, <i>Arch Dermatol.</i> 2012, 148:1403).</p> <p>Jednym z głównych zarzutów analityka AOTMiT była informacja dotycząca niewłaściwie przyznanego punktu za randomizację w sytuacji, gdy w badaniu raportowano korzystanie z systemu IVRS lub randomizacji centralnej. W opinii wnioskodawcy, w obliczu powszechnego wykorzystania scentralizowanych systemów losowego przydziału pacjentów w oparciu o algorytmy komputerowe, taki opis należy uznać za wystarczający. Brak jest jakichkolwiek przesłanek merytorycznych, aby przypuszczać, że randomizacja centralna, czy też randomizacja z wykorzystaniem IVRS, mogły być realizowane w oparciu o niewłaściwie skonstruowany algorytm. Co więcej, zastosowanie randomizacji centralnej, czy też randomizacji z wykorzystaniem IVRS zapewnia prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Warto zwrócić uwagę, że nieprawidłowe ukrycie kodu alokacji może zniweczyć korzyści z zastosowania nawet najbardziej doskonałych systemów generowania losowego przydziału do grup.</p> <p>Stosunkowo nieliczne rozbieżności w ocenie wiarygodności badań pomiędzy analizą wnioskodawcy oraz AWA wydają się nie mieć wpływu na uzyskiwane wyniki oraz wnioskowanie.</p>				
<p>Str. 64; Tab. 17</p>	<p>Dotyczy: „Niemożliwa była weryfikacja niektórych danych zawartych w AKL wnioskodawcy – nie odnaleziono ich w publikacjach źródłowych” „W analizie zidentyfikowano pomyłki i nieprawidłowe informacje (w tym błędną ekstrakcję danych)”</p> <p>Większość uwag AOTMiT jest niezasadnych, a prezentowane przez wnioskodawcę dane i wnioski są poprawne i dostępne w literaturze, co przedstawiono w tabeli poniżej:</p> <table border="1" data-bbox="359 1758 1372 2000"> <thead> <tr> <th data-bbox="359 1758 662 1870">Dotyczy (nr strony w analizie wnioskodawcy; Uwaga AOTMiT)</th> <th data-bbox="662 1758 1372 1870">Komentarz wnioskodawcy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="359 1870 662 2000">Str. 75; Tab. 17 Brak danych na temat długości trwania choroby w badaniu Zhu 2013</td> <td data-bbox="662 1870 1372 2000">Wartość podano w charakterystyce badania Zhu 2013 (str. 238 w analizie wnioskodawcy)</td> </tr> </tbody> </table>	Dotyczy (nr strony w analizie wnioskodawcy; Uwaga AOTMiT)	Komentarz wnioskodawcy	Str. 75; Tab. 17 Brak danych na temat długości trwania choroby w badaniu Zhu 2013	Wartość podano w charakterystyce badania Zhu 2013 (str. 238 w analizie wnioskodawcy)
Dotyczy (nr strony w analizie wnioskodawcy; Uwaga AOTMiT)	Komentarz wnioskodawcy				
Str. 75; Tab. 17 Brak danych na temat długości trwania choroby w badaniu Zhu 2013	Wartość podano w charakterystyce badania Zhu 2013 (str. 238 w analizie wnioskodawcy)				

	<p>Str. 82, Tabela 23 Str. 96, Tabela 45 Str. 111, Tabela 65 Nieprawidłowa wartość p</p>	<p>W analizie wnioskodawcy, wartości p raportowano na podstawie danych z prac źródłowych, chyba że zaznaczono inaczej (*).</p> <ul style="list-style-type: none"> •Wartość „p<0,001” dla PASI100 dla porównania ADA vs PLC podano w publikacji Gordon 2006 str. 602 (pod ryc. 5) •Wartość „p=0,03” dla PASI90 dla porównania ETA vs PLC podano w publikacji Gottlieb 2003 str. 1629 (pod ryc. 2) •Wartość „p<0,05” dla PASI90 dla porównania ETA vs PLC podano w publikacji Kerkhof 2008 str. 1182 (pod ryc. 2). •Wartość „p=0,024” dla PASI100 dla porównania UST45 vs PLC podano w publikacji Tsai 2011 str. 158 (Tab. 2)
	<p>Str. 89, Tabela 23 Błędna wartość „wycofanie z badania ogółem” w badaniu Asahina 2010</p>	<p>Wartość 8/43 (wycofanie z badania) przedstawiona w analizie wnioskodawcy pochodzi z publikacji Asahina 2010 str. 302.</p> <p>Sugestia AOTMiT jakoby wynik miał wynosić 7/43 jest więc nieślusna.</p> <p>Warto zwrócić uwagę, że na stronie 86 AWA analitycy AOTMiT przyznali, że prawidłowa jest wartość 8/43, jednocześnie postawili nieprawdziwy zarzut, jakoby w przedłożonej analizie wnioskodawcy przedstawiono wynik 7/43.</p> <p>Podsumowując, w analizie wnioskodawcy podano prawidłową wartość odnośnie liczby pacjentów wycofanych z badania Asahina 2010, która wynosi 8/43.</p>
	<p>Str 106, Tabela 58 Str 121, Tabela 76 Błędna wartość „Utrata z badania z powodu AE” w badaniach Strober 2011, Leonardi 2008 i Papp 2008</p>	<p>W analizie klinicznej oceniano punkt końcowy utrata z badania z powodu działań niepożądanych, dla którego dane w pierwszej kolejności ekstrahowano z diagramów CONSORT obrazujących retencję pacjentów w badaniu. Z kolei wartości sugerowane przez analityków AOTMiT odnoszą się do punktu określanego jako „Przerwanie/wycofanie leczenia spowodowane AE (AE leading to discontinuation/withdrawal of study drug), co nie zawsze jest tożsame z utratą z badania z powodu AE.</p>
	<p>Str 132, Tabela 94 Błędny wyniki meta-analizy dla INF vs PLC „wycofanie z badania ogółem”</p> <p>Str 136, Tabela 102 Błędny wyniki meta-analizy dla ADA vs PLC „wycofanie z badania ogółem”</p>	<p>Dotyczy również AWA str. 86.</p> <p>W obu przypadkach w przeprowadzonych przez analityka AOTMiT obliczeniach zastosowano model efektów stałych (<i>fixed effect model</i>) pomimo znacznej heterogeniczności wyników ($I^2=52\%$ oraz 60%; $p<0,1$). W takiej sytuacji analitycy AOTMiT powinni byli zastosować model efektów losowych (<i>random effect model</i>) i wówczas uzyskaliby wyniki poprawne, zbieżne z wynikami zaprezentowanymi w analizie wnioskodawcy.</p>
	<p>Str 105; Tabela 57 Błędna wartość „Utrata z badania ogółem” w badaniu Strober 2011</p>	<p>Wszelkie obliczenia dla punktu końcowego przedstawione w analizie wnioskodawcy wykonane na poprawnej wartości: 12/139. Wskazana nieprawidłowość stanowi błąd typologiczny nie mający wpływu na inne wyniki analizy.</p>
Str. 89	<p>Dotyczy: Brak wyników dla badania Gottlieb 2004</p> <p>Wyniki badania Gottlieb 2004 zostały uwzględnione do utworzenia sieci połączeń w porównaniu pośrednim metodą Bayesowską.</p>	
Str. 94	<p>Dotyczy: Nieznane źródło danych raportowanych dla badania Reich 2005</p> <p>Przedstawione w analizie wnioskodawcy wyniki pochodzą z publikacji</p>	

	źródłowej Reich 2005 (str. 1372) znajdującej się w wykazie publikacji odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego [ref. 138]
Str. 118	<p>Dotyczy: W związku z brakiem badań RCT dowodzących w bezpośrednim porównaniu wyższości leku wnioskowanego nad technologiami medycznymi już refundowanymi w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji w rozważanym przypadku zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji</p> <p>Okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji zachodzą jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi już refundowanymi w danym wskazaniu. Nie jest konieczne aby uwzględnione w analizie klinicznej badania RCT zawierały bezpośrednie porównanie ocenianych w analizie technologii. Aby stwierdzić brak okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, wystarczające jest zawarcie w analizie klinicznej porównania pośredniego opartego na wynikach badań RCT.</p>
Str. 123	<p>Dotyczy: Model nie jest jednak adekwatny dla rozważanego problemu decyzyjnego i nie daje możliwości dokonania oceny zasadności objęcia refundacją pacjentów z łuszczycą umiarkowaną ($PASI > 10$ i ≤ 18).</p> <p>Z uwagi na wyniki analizy klinicznej oraz przedstawione w niniejszym piśmie uzasadnienie jej adekwatności w kontekście przedmiotowego wskazania należy stwierdzić, iż wyniki analizy ekonomicznej są reprezentatywne zarówno dla populacji pacjentów z łuszczycą spełniających kryteria włączenia do aktualnego ($PASI > 18$) jak i proponowanego programu lekowego ($PASI > 10$).</p>
Str. 124	<p>Dotyczy: Bardziej wiarygodne wyniki można byłoby otrzymać bazując na modelu uzależniającym użyteczność stanu zdrowia od wartości PASI w danym momencie, nie natomiast bazując na modelu uzależniającym wzrost użyteczności stanu zdrowia od uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez względu czy daną odpowiedź uzyskał pacjent z początkowym $PASI = 10$ czy z $PASI = 30$)</p> <p>Zgodnie z przedstawionym powyżej uzasadnieniem błędnym jest założenie, iż poprawa kliniczna (zatem poprawa jakości życia, a co za tym idzie wyższa użyteczność stanu zdrowia) jest proporcjonalna do bezwzględnej redukcji wartości PASI. Mniejsza bezwzględna zmiana PASI u pacjenta z dużym wpływem choroby na jakość życia (np. z zajęciem skóry twarzy i dłoni) może wiązać się z większym wpływem na użyteczność stanu zdrowia pacjenta niż większa bezwzględna zmiana PASI u pacjenta z niższym wpływem łuszczycy na jakość życia.</p> <p>Niezasadnym wydaje się zatem stwierdzenie, iż model uzależniający użyteczność stanu zdrowia od wartości PASI w danym momencie stanowiłby bardziej wiarygodne źródło informacji.</p> <p>Należy dodatkowo zauważyć, iż przyjęta w analizie ekonomicznej metodyka modelowania została poprzedzona i poparta odpowiednim</p>

	systematycznym przeszukaniem literatury pod kątem użyteczności i analiz ekonomicznych.
Str. 124	<p>Dotyczy: odpowiedź na zastosowaną terapię biologiczną zdefiniowano jako poprawę wskaźnika PASI o co najmniej 75% (odpowiedź PASI75), podczas gdy w wnioskowanym PL ADA jest to zmniejszenie wartości PASI o 75 lub poprawa wskaźnika PASI w przedziale 50%-75% wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów. W odnalezionych badaniach klinicznych nie analizowano tak zdefiniowanego punktu końcowego, konieczne więc było przyjęcie jako odpowiedzi określonej wartości wskaźnika PASI</p> <p>Powyższe założenie wskazano w ograniczeniach w analizie ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę. Jednocześnie w analizie wrażliwości jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie biologiczne przyjęto PASI50. Przyjęte podejście pozwala zaprezentować pełny zakres uzyskanych w wyniku terapii biologicznej efektów klinicznych.</p>
Str. 124	<p>Dotyczy: przyjęto, że wystąpienie niskiej aktywności choroby lub remisji odpowiada uzyskaniu co najmniej 90% poprawy w skali PASI (odpowiedź PASI90). Przyjęte założenie pozwala na modelowanie analizowanego punktu końcowego w oparciu o dostępne dane kliniczne, podczas gdy projekt PL nie definiuje niskiej aktywności lub remisji choroby, wynika jednak z niego że w przypadku ich stwierdzenia należy zaprzestać podawania leku</p> <p>Powyższe założenie wskazano w ograniczeniach w analizie ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę. Należy przy tym zauważyć, że założenie to jest podyktowane przytoczonymi zapisami PL i ma na celu przeprowadzenie modelowania, zgodnie z zasadami opisanymi w programie na podstawie najlepszych dostępnych danych klinicznych. Ponadto obrana definicja odpowiada podejściu zastosowanemu w analizie ekonomicznej opiniowanej przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych NICE</p>
Str. 125	<p>Dotyczy: w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, które mogą być znaczne przy długotrwałej terapii lekami biologicznymi (infekcje, a przede wszystkim bardzo kosztowne nowotwory złośliwe)</p> <p>Powyższe założenie wskazano w ograniczeniach w analizie ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę. Jednocześnie na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej można stwierdzić, że nie ma podstaw do zróżnicowania porównywanych interwencji w zakresie występowania działań niepożądanych, tym samym koszty ich leczenia najpewniej należą do kosztów wspólnych. Brak ich uwzględnienia w analizie nie ma zatem wpływu na wyniki.</p>
Str. 140, 146	Dotyczy: Odnaleziono błąd polegający na braku powiązania wyników z danymi odnośnie chorobowości łuszczy w Polsce – zmieniając ten parametr wyniki analizy nie ulegają zmianie. Uniemożliwia to rzetelne przetestowanie wpływu tego parametru na wyniki analizy, co ogranicza jej

	<p>wiarygodność – warianty A analizy wrażliwości są niewiarygodne i nie odzwierciedlają rzeczywistego wpływu tego parametru na wyniki analizy. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku odsetka osób z łuszczycą plackowatą oraz odsetka pacjentów nieodpowiadających / z przeciwwskazaniami / nietolerancją klasycznej terapii. Podsumowując warianty A, B i C analizy wrażliwości nie pokazują wpływu testowanych parametrów na wyniki analizy. Błędy te ograniczają wiarygodność przedstawionego modelu oraz wniosków na jego podstawie wyciąganych.</p> <p>W modelu brak jest błędu wskazanego przez Agencję, wyniki analizy ulegają zmianie przy zmianie wskazanych parametrów. Z uwagi jednak na przyjętą metodykę analizy zmiana ta jest niewielka.</p> <p>Oszacowana w analizie BIA liczebność populacji docelowej dotyczy przeciętnej liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii biologicznej. Jak wskazują dostępne dane, nie jest to faktyczna liczba pacjentów jaka otrzymała taką terapię. Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że w 2014 roku jedynie około 7% pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego faktycznie otrzymało tego typu terapię. Z kolei dane zagraniczne wskazują, że rozpowszechnienie leków biologicznych wśród pacjentów z zaawansowaną łuszczycą plackowatą wynosi około 1,24%. Z uwagi na dostępne dane (o liczbie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego w latach 06.2013-06.2014) w obliczeniach analizy BIA zdecydowano o uniezależnieniu rozpowszechnienia leków biologicznych wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą od wyznaczonej chorobowości (rozpowszechnienie prognozowano bezpośrednio z danych o liczbie pacjentów kwalifikujących się do terapii biologicznej bez odniesienia do niepewnego odsetka rozpowszechnienia leków biologicznych wśród pacjentów kwalifikujących się do terapii biologicznej).</p> <p>W analizie przyjęto także, że pacjenci, którzy nie są leczeni biologicznie, otrzymują terapię wspomagającą (MTX). Szacowana chorobowość (a więc parametry wykorzystane do jej wyznaczenia testowane w wariantach A, B i C) wykorzystana została do wyznaczenia liczby pacjentów na terapii wspomagającej. Z uwagi na niewielki koszt MTX (ok 40zł za roczną terapię jednego pacjenta) wpływ na wyniki analizy ocenianych parametrów jest znikomy.</p>
Str. 145	<p>Dotyczy: dostęp do terapii pacjentów z cięższą postacią choroby jest znacznie utrudniony, dodatkowe rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego jeszcze bardziej ograniczy dostęp do leczenia pacjentów w najcięższym stanie.</p> <p>Niezasadnym jest twierdzenie, że rozszerzenie populacji pacjentów z łuszczycą kwalifikujących się do terapii biologicznej ograniczy dostęp do tej terapii. Należy przypuszczać, że do terapii biologicznej kwalifikowani będą w pierwszej kolejności pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu, którzy najbardziej będą potrzebować takiego rodzaju leczenia, co nie zawsze jest równoważne z wynikiem PASI > 18.</p> <p>Ograniczenie dostępu do leczenia biologicznego do pacjentów z PASI > 18</p>

	<p>nie ma uzasadnienia klinicznego. Co więcej, na podstawie uwzględnionej w AWA opinii eksperta klinicznego wśród pacjentów z PASI 10-18 średnio 15% wymaga leczenia biologicznego, zatem pacjenci Ci znajdują się w porównywalnie ciężkim stanie zdrowia jak pacjenci z PASI > 18 kwalifikujący się do tego typu terapii. Ponadto, zgodnie z tą samą opinią 15% pacjentów z PASI > 18 leczenia biologicznego nie wymaga.</p>
--	---

* 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.