

AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI

2017 -07- 19

Sekretariat Główny **5758**

lp. z kontr.wpł.
liczba zał.

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:	OT.4351.6.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 upublicznonym 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 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.

GERALD WALIGORA
ABBVIE POLSKA Sp z o.o.
POSTĘPU 21 B
WARSZAWA 02-676

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 19.07.2017 Gerald Waligora

⁵ niepotrzebne skreślić

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 2.2, 4.1.1.	<p>Uwaga Agencji: <i>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności z kryterium, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt 4a z populacją docelową wskazaną we wniosku (...).</i></p> <p>Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w Analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej dodatkowa populacja chorych (chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami immunosupresyjnymi bądź kombinację leczenia steroidowego i immunosupresyjnego, chorych, u których konieczne jest odstawienie leczenia immunosupresyjnego lub u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem leków immunosupresyjnych) stanowi jedynie podgrupę chorych z populacji, w której wskazanie rejestracyjne otrzymał produkt leczniczy Humira, ponieważ zgodnie z zaleceniami wytycznych, do terapii immunosupresyjnej (II linia leczenia) kwalifikują się jedynie chorzy, u których uprzednio wykazano brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorzy, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.</p> <p>Dodatkowo, zgodnie z opinią eksperta klinicznego - specjalisty ds. zagadnień związanych z leczeniem zapalenia błony naczyniowej oka, Pani prof. dr hab. Marty Misiuk-Hojto, „w Polsce środowisko okulistów zna miejsce leków immunosupresyjnych w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej, które jest zgodne z zaleceniami wytycznych leczenia, tj. do terapii immunosupresyjnej (II linia leczenia) kwalifikują się jedynie chorzy, u których uprzednio wykazano brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorzy, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. Jednak w praktyce klinicznej liczba chorych, u których rozważa się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego jest niewielka.”</p> <p>W związku z powyższym, w raporcie przedstawiono analizę dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Humira. Należy jednak podkreślić, że wyniki niniejszej analizy odnoszą się do całej wnioskowanej populacji docelowej (zgodnej z zapisami programu lekowego).</p> <p>W opinii eksperta klinicznego w dziedzinie okulistyki (w tym leczenia ZBN) dr n.med. Danuty Nikratowicz praktyka kliniczna w Polsce w przypadku większości chorych nie jest zgodna z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi. Chorzy mimo braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami lub konieczności zmniejszenia dawki kortykosteroidów, nie otrzymują kolejnej linii leczenia, a kontynuują stosowanie kortykosteroidów. Główną przyczyną kontynuacji leczenia steroidowego są obawy lekarzy okulistów związane z rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, brak odpowiedniego refundowanego leczenia, a także nieprawidłowa diagnostyka ZBN.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe opinie, można wnioskować, że u niemal wszystkich chorych w Polsce, kwalifikujących się do terapii ADA w ramach programu lekowego nie rozważa się terapii lekami immunosupresyjnymi. Populacja chorych, u których rozważa się podawanie leków immunosupresyjnych jest niewielka i dodatkowo zawiera się w populacji obejmującej zarejestrowane wskazanie dla leku Humira.</p>
Rozdział 3.6., 4.1.2	<p>Uwaga Agencji: <i>(...) przeprowadzona przez wnioskodawcę w ramach AKL strategia wyszukiwania dowodów naukowych w biomedycznych bazach danych, nie uwzględniła zapytań odnoszących się do terapii.</i></p> <p>W celu przeprowadzenia I i II etapu przeglądu zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji (zapalenie błony naczyniowej oka) oraz interwencji badanej (adalimumab, Humira). Do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania – <i>VISUAL I</i> i <i>VISUAL II</i>, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu względem BSC w ramach, którego stosuje się leki immunosupresyjne. Aby umożliwić wykonanie pełnej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających wykonanie brakującego porównania tj. porównania pośredniego skuteczności i/lub bezpieczeństwa adalimumabu względem kontynuacji podawania leków steroidowych. W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zapalenie błony naczyniowej) oraz do komparatora (leki steroidowe: prednizon, metyloprednizon, prednizon, deksametazon, triamcynolon).</p>

Rozdział 4.1.4	<p>Uwaga Agencji: <i>Odnaleziono kilka błędów ekstrakcji danych dotyczących przedstawionych w AKL wnioskodawcy zakresów przedziału ufności dla ocenianych punktów końcowych, jednak były one niewielkie ($\pm 0,05$) i w żadnym przypadku nie wpływały na zmianę wnioskowania.</i></p> <p>Zgodnie z opisem przedstawionym w Rozdziale pt. Analiza statystyczna w AKL wnioskodawcy skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3. Wśród wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa załączonych do <i>Analizy weryfikacyjnej</i> zidentyfikowano tylko 1 wynik, dla którego analitycy Agencji przedstawili inną wartość przedziału ufności niż wartość przedstawiona w AKL wnioskodawcy. W opinii autorów Analizy klinicznej dla przedstawionych danych dotyczących zmiany wyniku VFQ względem najlepszego uzyskanego stanu do 6. tygodnia (wynik całkowity) przedział ufności dla wartości MD obliczony w programie RevMan został wskazany przez wnioskodawcę prawidłowo.</p>
Rozdział 4.3, Rozdział 5.3., str. 56, tab. 26, wiersz 3	<p>Uwaga Agencji: <i>W ramach analizy nie odnaleziono dowodów naukowych opisujących stosowanie wnioskowanej technologii u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych.</i></p> <p>W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano także badań dla wskazanej powyżej populacji chorych. Nie odnaleziono jednak żadnego badania spełniającego kryteria włączenia. Należy jednak zauważyć iż tak jak zostało to wskazane w AKL wnioskodawcy, w opinii CHMP przedstawionej w publikacji <i>EMA 2016</i>, mimo braku dowodów z badań klinicznych, nie ma przesłanek wskazujących na odmienną skuteczność czy bezpieczeństwo produktu leczniczego Humira w populacji chorych, u których zastosowanie leków steroidowych nie jest właściwe. Dlatego też CHMP uznał za zasadne rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Humira o tą populację chorych.</p>
Rozdział 4.4.4	<p>Uwaga Agencji: <i>„Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla nie wykonania syntezy ilościowej włączonych do AKL badań klinicznych.”</i></p> <p>Wykonanie syntezy ilościowej nie było by zasadne gdyż w badaniach włączonych do analizy uczestniczyli chorzy z różnych populacji tj. w badaniu <i>VISUAL I</i> uczestniczyli dorośli chorzy na nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), aktywne mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie prednizonu w dawce wynoszącej od 10 do 60 mg/dobę lub jego ekwiwalentu. W badaniu <i>VISUAL II</i> uczestniczyli natomiast dorośli chorzy na nieaktywne, steroidozależne nieinfekcyjne ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), wymagający stosowania prednizonu w dawce od 10-35 mg/dobę (lub jego ekwiwalentu).</p>
Rozdział 5.3.1, str. 57	<p>Uwaga Agencji: <i>„Ograniczeniem modelu wykonanego w programie R jest długi czas jego obliczania”</i></p> <p>Model działa poprawnie, został zwalidowany przez analityków niezależnej firmy HTA, wykonującej raport na rzecz wnioskodawcy. Model odpowiada rozpatrywanej jednostce chorobowej. Żadne regulacje nie wykluczają możliwości dostarczenia modelu w innym programie niż MS Excel. Dodatkowo, zostały dostarczone wszelkie instrukcje umożliwiające uruchomienie modelu.</p>
Rozdział 5.3.1, str. 57, rozdział 6.3., str. 62, tab. 29, wiersz 5	<p>Uwaga Agencji: <i>„W analizie wnioskodawcy poinformowano jedynie o uwzględnieniu w ramach BSC kosztów prednizonu, tym samym pomijając koszty leków immunosupresyjnych”</i></p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, prof. dr hab. Marty Misiuk-Hojto, „w Polsce środowisko okulistów zna miejsce leków immunosupresyjnych w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej, które jest zgodne z zaleceniami wytycznych leczenia, tj. do terapii immunosupresyjnej (II linia leczenia) kwalifikują się jedynie chorzy, u których uprzednio wykazano brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorzy, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. Jednak w praktyce klinicznej liczba chorych, u których rozważa się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego jest niewielka.”</p> <p>Z uwagi na niewielką grupę chorych stosujących leczenie immunosupresyjne pominięto w analizie koszt tej terapii jako nie wpływający istotnie na wynik analiz. Ponadto, założenie nie wpływa na wynik z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ zgodnie z opinią eksperta klinicznego (odpowiedzi wskazane w APD), leki te nie są refundowane w omawianym wskazaniu.</p>

	<p>Jako komparator w analizie uwzględniony został prednizon – wskazywany w zaleceniach klinicznych jako lek pierwszego wyboru. Prednizon był stosowany u chorych w ramach badań klinicznych VISUAL-I oraz VISUAL-II, uwzględnionych w analizie (skuteczność w analizie ekonomicznej określano na podstawie tych właśnie badań). Ponadto, zgodnie z ChPL, prednizon jest wskazany do stosowania w chorobach oczu (ciężkich, ostrych i przewlekłych procesach alergicznych i zapalnych) oraz w rozlanym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka. Prednizon jest refundowany we wskazaniach zarejestrowanych. Może być też refundowany we wnioskowanej populacji. Jednak zgodnie z opinią eksperta klinicznego przedstawioną w APD, chorzy najczęściej otrzymują leki pełnopłatnie z uwagi na brak wskazania dotyczącego ZBN, w którym dany lek mógłby być refundowany. W niniejszej analizie konserwatywnie założono zatem brak refundacji kortykosteroidów.</p>
<p>Rozdział 5.3., str. 56, tab. 26, wiersz 1</p>	<p>Uwaga Agencji: „Populacji nie określono zgodnie z wnioskowaną, np. nie wyszczególniono w niej pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi czy też z przeciwwskazaniami do stosowania immunosupresantów lub kortykosteroidów”</p> <p style="text-align: center;">:</p> <p>W obliczeniach populacji docelowej wzięto pod uwagę populację chorych obejmującą wszystkich chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego, zarówno kortykosteroidami, jak i lekami immunosupresyjnymi (nawet chorych, u których rozważa się takie leczenie, ale finalnie go nie zastosowano) – uwzględniony w BIA odsetek 16%. W związku z tym, w oszacowaniach populacji docelowej uwzględniono grupę chorych, którzy będą leczeni, jak i grupę chorych posiadających przeciwwskazania do leczenia systemowego.</p> <p>Ponadto, publikacja wykorzystana do określenia liczebności populacji docelowej <i>Kim 2015</i> zawiera skuteczność terapii złożonej z kortykosteroidów i pojedynczego leku immunosupresyjnego z badania SITE. Znalazła się ona w przedziale 51,9-76,3% (średnio 65,9%). W analizie uwzględniono natomiast na podstawie tej publikacji chorych wszystkich, oprócz skutecznie leczonych (nie kwalifikujących się do podania ADA).</p> <p>Ponadto, według opinii prof. dr hab. Marty Misiuk-Hojło, leczenie immunosupresyjne rozważa się „(...) u chorych, u których uprzednio wykazano brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. Jednak w praktyce klinicznej liczba chorych, u których rozważa się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego jest niewielka.”</p>
<p>Rozdział 5.3., str. 56, tab. 26, wiersz 11</p>	<p>Uwaga Agencji: „W AE wnioskodawcy poinformowano, że „po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów włączono 4 publikacje” (<i>Sugar 2014, Naik 2013a, Naik 2013b, Kempen 2011</i>). Natomiast w dalszej części analizy podano, że „ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono jedną publikację do oceny jakości życia chorych: <i>Schiffman 2001</i>. Ostatecznie użyteczność oszacowano na podstawie danych z badań VISUAL.”</p> <p>Publikacje <i>Sugar 2014, Naik 2013a, Naik 2013b, Kempen 2011</i> oraz <i>Schiffman 2001</i> zostały odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Publikacje <i>Sugar 2014, Naik 2013a, Naik 2013b, Kempen 2011</i> posiadały wartości użyteczności, jednak bez podziału na różne stany zdrowia chorych, uwzględniane w modelu, zaś badanie <i>Schiffman 2001</i> zawierało wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia chorych, jednak wartości te nie były określone za pomocą kwestionariusza EQ-5D, lecz VFQ-25.</p> <p>W związku z powyższym, ostatecznie żadne z wymienionych badań nie zostało uwzględnione w analizie. Jakość życia wyznaczono za pomocą regresji przeprowadzonej na podstawie danych z badania VISUAL-I i VISUAL-II, gdyż jedynie takie rozwiązanie pozwoliło na określenie jakości życia chorych w skali EQ-5D oraz przy uwzględnieniu różnych stanów zdrowia chorych.</p> <p>Zaznaczyć też należy, że zgodnie z wytycznymi HTA, populacja chorych z badania wykorzystanego do oceny jakości życia powinna być jak najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej – w raporcie skuteczność adalimumabu w populacji wnioskowanej określono na podstawie badań VISUAL.</p>

<p>Rozdział 5.3., str. 56, tab. 26, wiersz 12</p>	<p>Uwaga Agencji: „<i>Użyteczność wynikającą z ostrości widzenia oszacowano na podstawie danych z badań VISUAL I i VISUAL II, w związku z nieodnalezieniem innych danych, wyrażonych w skali EQ-5D. Natomiast dekrementy użyteczności określono na podstawie publikacji odnalezionej w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Mimo to nie wskazano dlaczego w analizie podstawowej zastosowano właśnie te wartości, a nie inne, np. te testowane w analizie wrażliwości.</i>”</p> <p>Publikacja <i>Blackhouse 2010</i> jako jedyna została odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego. W publikacji tej bardzo szczegółowo podjęto temat jakości życia związanej ze złamaniami spowodowanymi osteoporozą, cukrzycą oraz zaćmą. W przypadku dwóch pierwszych zdarzeń niepożądanych zastosowano stratyfikację danych ze względu na wiek chorego (7 kategorii) oraz czas od zdarzenia (2 kategorie). W przypadku zaćmy, uwzględniono obniżkę jakości życia przed operacją oraz po operacji. Ze względu na największą szczegółowość przeprowadzonej analizy odnośnie wartości spadku użyteczności spowodowanej poszczególnymi działaniami niepożądanymi w analizie podstawowej zdecydowano się wykorzystać właśnie tę publikację.</p> <p>Ponadto, w analizie wrażliwości do oceny dekrementów jakości życia wynikających z działań niepożądanych wykorzystano dwie inne publikacje: <i>Sullivan 2006</i> oraz <i>Sullivan 2011</i>.</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 62, tab. 29, wiersz 1</p>	<p>Uwaga Agencji: „<i>Liczebność populacji docelowej oraz populacji, w której będzie stosowany wnioskowany lek jest niepewna, ze względu na brak danych wysokiej jakości. Autorzy AWB wnioskodawcy skompilowali dane z różnych źródeł oraz przyjęli założenia (np. odnośnie stopnia przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię), których nie poparli żadnym źródłem danych</i>”</p> <p>Populację oszacowano wyjątkowo konserwatywnie, odnaleziono dane odnośnie częstości stosowania sterydów przez specjalistów na poziomie 5%, jednak w to miejsce wykorzystano odsetek 16% oszacowany w oparciu o kwalifikację na poziomie epidemiologii i spełnienia poszczególnych kryteriów kwalifikacji. Konieczne było wykorzystanie kilku różnych źródeł do oszacowania populacji docelowej, aby uwzględnić najlepsze spośród dostępnych danych. Wiąże się to oczywiście z niepewnością oszacowania. Wykorzystano jednak najlepsze możliwe dane – zgodnie z zasadą <i>best available evidence</i>.</p> <p>Zaznaczyć należy, że niepewność oszacowania (wynikająca najprawdopodobniej z braku danych) występuje również w przypadku opinii ekspertów klinicznych, zapytanych przez AOTMiT (znaczne różnice w szacowaniu liczebności populacji docelowej wskazanym przez poszczególnych ekspertów klinicznych).</p>
<p>Rozdział 6.3., str. 62, tab. 29, wiersz 4</p>	<p>Uwaga Agencji: „<i>Zmiany w analizowanym rynku leków przyjęto na podstawie założenia wnioskodawcy, które jest niepewne. Warto zauważyć, że w II roku analizy wrażliwości testowano wariant, w którym wnioskowany lek przejmie 100% rynku, co jest podejściem konserwatywnym</i>”</p> <p>Zgodnie z analizą BIA, udział docelowy leku Humira® oszacowano konserwatywnie jako 100% pomniejszony o odsetek chorych odmawiających leczenia. Podejście takie wynika, z faktu że dla leku Humira® nie ma skutecznej alternatywnej technologii medycznej w związku z czym, w momencie uzyskania równowagi rynkowej, wszyscy chorzy, którzy zgadzają się na leczenie będą stosować terapię tym lekiem. Na podstawie badania VISUAL-II (publikacja <i>Nguyen 2016</i>) oszacowano, że ok. 3% chorych (8/248) wycofało zgodę na udział w badaniu. W analizie przyjęto zatem, że w równowadze 97% chorych będzie stosować lek Humira. W analizie wrażliwości testowano również warianty, w których lekiem Humira leczonych jest 92% i 100% chorych.</p>

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

2. 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.