

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.1.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy przesłać na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), zwracamy się z uprzejmą prośbą o przesłanie uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów w postaci skanu podpisanego za pośrednictwem ePUAP lub pocztą elektroniczną: sekretariat@aotm.gov.pl

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: Michał Opuchlik

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”

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 2020r., poz. 357 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- 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

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:

X nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)*,

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)*, tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Michał Opuchlik, 01.04.2021

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Michał Opuchlik, 01.04.2021

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 5.2.2, str. 55	<p>Uwaga</p> <p>„W odnalezionych badaniach RCT ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302 nie wykazano wyższości RAW (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) EKU, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy. W odnalezionych badaniach wykazano, że RAW jest nie-gorszy od EKU...”</p> <p>Komentarz</p> <p>Populację chorych stosujących RAW i EKU zarówno w badaniu 301, jak i 302 autorzy określili jako dobrze zbalansowaną pod kątem demografii oraz charakterystyki klinicznej chorych (Lee 2019: „<i>There were no noteworthy differences between treatment groups in demographics or baseline clinical characteristics.</i>”, Kulasekararaj 2019: „<i>Patient demographics and baseline clinical characteristics were well balanced between treatment groups</i>”), co pozwala sądzić, że kwestie pewnych rozbieżności pomiędzy grupami nie mają zasadniczego wpływu na wnioskowanie.</p> <p>Jednocześnie należy mieć na uwadze, że zasadniczą cechą różnicującą ekulizumab i rawulizumab jest ich zdolność do skutecznej i długotrwałej inhibicji białka C5, a co za tym idzie, do redukcji ryzyka wystąpienia zagrażających zdrowiu i życiu przełomów hemolitycznych wynikających bezpośrednio z suboptymalnego zahamowania aktywności C5. Można przypuszczać, że różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną dotyczące objawów napadowej nocnej hemoglobinurii takich jak zmęczenie i ból w klatce piersiowej nie będą miały znaczącego wpływu na wnioskowanie dotyczące zdolności porównywanych substancji czynnych do inhibicji wolnego białka C5.</p> <p>Publikacja <i>Brodsky 2021</i> jest analizą <i>post-hoc</i> do badań randomizowanych uwzględnionych w analizie, dotyczącą przypadków wystąpienia przełomów hemolitycznych w trakcie 26 tygodni terapii. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, taki typ analizy jest dopuszczalnym źródłem danych w raportach HTA.</p>

Przełom hemolityczny może być zaklasyfikowany do jednej z trzech kategorii:

- powiązany w czasie z niekompletną inhibicją białka C5;
- związany ze stanem pobudzenia aktywności układu dopełniacza (CACs);
- niezwiązany ani z niekompletną inhibicją C5 ani z CACs.

Identyfikacja przyczyny wystąpienia przełomu hemolitycznego jest szczególnie istotna

w kontekście analizowanego w raporcie problemu zdrowotnego. Epizody BTH wywołane stanami pobudzenia aktywności układu dopełniacza są niezależne od rodzaju stosowanej terapii, natomiast zasadnicze znaczenie dla oceny skuteczności RAW i EKU pod kątem zapobiegania wystąpienia BTH ma porównanie częstości występowania przełomów związanych z niekompletną inhibicją białka C5 – a więc powiązanych bezpośrednio z działaniem leku.

Wyniki przedstawione w pracy *Brodsky 2021* jednoznacznie wskazują na statystycznie istotną przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem w zakresie uniknięcia BTH wywołanego suboptymalną inhibicją C5. Wyniki wykazujące wyższość RAW nad EKU przedstawiono szczegółowo w Analizie Klinicznej oraz w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie dotyczącym spełnienia wymagań minimalnych (znak: OT.4231.1.2021.MKS.13).

W obecnej sytuacji związanej z pandemią wirusa SARS COV-2 należy mieć również na uwadze korzyść wynikającą z mniejszej częstości podań rawulizumabu w porównaniu z ekulizumabem. Zmniejszenie częstości wizyt związanych z infuzją leku nie tylko odciąża system opieki zdrowotnej, ale także ogranicza ryzyko związane z zakażeniem wirusem. Wiadomo również, iż aktywacja układu dopełniacza jest krytycznym elementem patogenezы wirusa SARS COV-2, zatem obniżenie aktywności dopełniacza poprzez inhibicję białka C5 może być uznane za interwencję terapeutyczną w przebiegu COVID-19. W przypadku chorych z PNH infekcja wirusowa może nasilać hemolizę wewnątrznaczyniową. Dane pochodzące od 4 osób z PNH zarażonych wirusem SARS COV-2 sugerują lepsze rokowania u chorych, którzy rozpoczęli leczenie inhibitorami C5 przed infekcją koronawirusem, nie tylko z powodu ograniczenia ryzyka wystąpienia hemolizy

	<p>wewnątrznaczyniowej, ale także łagodzenia nasilenia zmian zapalnych w płucach [<i>Kulasekararaj 2021</i>].</p> <p><u>Podsumowując, przedstawione informacje porównujące skuteczność rawulizumabu i ekulizumabu, zwłaszcza pod kątem zasadniczej i kluczowej dla uniknięcia zagrażających życiu przełomów hemolitycznych inhibicji białka C5, niewątpliwie pozwalają wnioskować o dodatkowej korzyści klinicznej związanej ze stosowaniem rawulizumabu.</u></p>
<p>Rozdział 6.3, str. 62, Tabela 32.</p> <p>oraz</p> <p>Rozdział 6.3.1, str. 63</p>	<p>Uwaga</p> <p><i>„Za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią, mając na uwadze przybliżoną roczną zapadalność oraz dotychczasowe dane”</i></p> <p>oraz</p> <p><i>„za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią. Wnioskodawca wskazuje brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia PNH w populacji polskiej, zakłada że roczna zapadalność wyniesie 7 pacjentów. Należy zaznaczyć, że wyliczeń dokonano na podstawie pacjentów, u których wdrożono leczenie, zważywszy na kryteria kwalifikacji jest to istotne zawężenie populacji. Dane NFZ dotyczące programu lekowego z ekulizumabem wskazują również, że przyrost pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w kolejnych latach refundacji jest znaczny. Scenariusz nowy AWB zakłada, że większość pacjentów zakwalifikowanych do leczenia PNH w pierwszej linii będzie poddawanych leczeniu rawulizumabem a ok. 30% pacjentów zmieni leczenie w 2. roku refundacji na rawulizumab, takie założenie nie znajdują uzasadnienia w opisie AWB wnioskodawcy oraz przeprowadzonym badaniu kwestionariuszowym.”</i></p> <p>Komentarz</p> <p>Do oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią, wnioskodawca w raporcie korzystał z możliwie najbardziej wiarygodnego źródła pozwalającego na określenie stopnia przejścia udziałów</p>

w rynku, tj. z odpowiedzi wiodących ekspertów klinicznych, zajmujących się na co dzień chorymi z PNH. Kalkulowana liczba włączanych do leczenia rawulizumabem chorych została oparta w całości o wypowiedzi ekspertów, tak aby zachować wewnętrzną spójność uzyskanych wyników. Eksperci wprost udzielili informacji, bazując na swojej najlepszej wiedzy, jaka liczba chorych rozpocznie leczenie wnioskowaną technologią, w kolejnych latach analizy. Eksperci udzielili również informacji na temat szacowanej zapadalności dorosłych chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem, a więc, poprzez spełnienie tych samych kryteriów włączenia do leczenia, również do leczenia rawulizumabem.

Dane na temat zapadalności oparto się na wiarygodnych źródłach danych, które mają swoje poparcie w danych NFZ oraz w odpowiedziach ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu kwestionariuszowym. Przyrost pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego z ekulizumabem najprawdopodobniej wiążą się z włączeniem do leczenia chorych już zdiagnozowanych, w mniejszym stopniu chorych nowo diagnozowanych. Przyłożenie przez analityków Agencji policzonej wartości 22,6667 chorych włączanych do programu lekowego EKU (średnia z lat 2018 – 2020) do wartości liczby chorych nowo diagnozowanych jest zatem nieuzasadnione, gdyż nie dotyczy tej samej grupy chorych.

Jedną z informacji uzyskanych drogą badania kwestionariuszowego był odsetek chorych z grupy rozpoczynającej leczenie produktem leczniczym Ultomiris® w danych roku, którzy nie stosowali wcześniej ekulizumabu. Średnie odsetki wskazane przez ekspertów to odpowiednio 18% i 27% w 1. i w 2. roku refundacji. Ponadto eksperci określili, iż 20 chorych w 1. Roku refundacji i kolejnych 16 w 2. roku refundacji rozpocznie leczenie produktem leczniczym Ultomiris®. Biorąc obie te informacji koniecznym było dostosowanie liczby chorych kwalifikujących się rocznie do pierwszej linii i poddanych terapii rawulizumabem, tak aby obie wskazane wcześniej informacje mogły manifestować się w jednym czasie (w ankiecie nie pytano wprost o liczbę chorych poddanych terapii RAW wcześniej nieleczonych EKU, oraz o liczbę chorych poddanych terapii RAW wcześniej leczonych EKU, te wartości oszacowane na podstawie wcześniej przytoczonych zmiennych). Nie jest zatem prawdziwe stwierdzenie, iż przytoczone informacje „nie znajdują uzasadnienia w opisie AWB wnioskodawcy oraz przeprowadzonym badaniu

	<p>kwestionariuszowym”, przeciwnie, są konsekwencją wskazanych przez ekspertów odpowiedzi na zadane w kwestionariuszu pytania populacyjne.</p>
<p>Rozdział 6.3, str. 62, Tabela 32.</p>	<p>Uwaga</p> <p><i>„Założenia przyjęte przez wnioskodawcę zostały skonstruowane w oparciu o badanie kwestionariuszowe, analizując odpowiedzi udzielone przez ekspertów zauważalna jest niejednorodność odpowiedzi, przez co nie można odtworzyć założeń przyjętych w dalszych kalkulacjach, ponadto badanie ankietowe nie pozwala na określenie jaki odsetek pacjentów oraz w jakich sytuacjach byłoby to korzystne zmienić leczenie z ekulizumabu na rawulizumab”</i></p> <p>Komentarz</p> <p>Niejednorodność odpowiedzi ekspertów w badaniu kwestionariuszowym nie może być podstawą do zakwestionowania założeń przyjętych w pracach nad analizą wpływu na budżet. Pojedyncze odpowiedzi, które cechowały się dużym odchyleniem od opinii pozostałych ekspertów biorących udział w badaniu nie były uwzględniane w dalszych obliczeniach (nie brano ich pod uwagę do szacowania średnich lub sum). Stąd niejednorodność została zniwelowana.</p> <p>W badaniu ankietowym zadano pytanie o liczbę chorych, którzy rozpoczną leczenie produktem leczniczym Ultomiris® w danym roku. Na tej podstawie, posiłkując się także zebraną drogą badania kwestionariuszowego liczbą dorosłych chorych stosujących lek Soliris® a także liczbą nowo diagnozowanych chorych na PNH kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem, można określić odsetek pacjentów, którzy zmienią leczenie z ekulizumabu na rawulizumab, co zostało przedstawione w raporcie. Korzyści płynące dla pacjenta związane ze zmianą stosowania ECU na RAW, takie jak wzrost skuteczności, podwyższenie jakości życia czy brak powikłań w postaci przełomu hemolitycznego, które można określić jako powody zmiany terapii z ECU na RAW, również zostały wymienione przez ekspertów w badaniu kwestionariuszowym. Wypowiedzi wszystkich ekspertów były w tym przypadku zgodne.</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str. 63</p>	<p>Uwaga</p>

„ponadto konstrukcja przeprowadzonego przez wnioskodawcę badania kwestionariuszowego nie dała możliwości poznania rzeczywistej praktyki klinicznej oraz dotychczasowego postępowania z pacjentami z PNH. Pytania wydają się tendencyjne, mogły być niezrozumiałe dla potencjalnych odbiorców przez co jakość uzyskanych danych należy ocenić jako krytycznie niska. Kwantyfikacja modyfikacji leczenia ekulizumabem nie została przeprowadzona w sposób właściwy (brak dodatkowych dystraktorów). Odpowiedzi udzielane w ramach komentarzy do pytań sugerują, że ankietowani eksperci dysponowali ograniczonym doświadczeniem (wskazując wprost), w modyfikacji planu terapeutycznego pacjentów leczonych ekulizumabem. Zdanie analityków uzyskane w ten sposób dane nie powinny stanowić podstawy do modelowania kosztów w subpopulacjach pacjentów, przekładając się na wynik inkrementalnych analiz.”

Komentarz

Badanie kwestionariuszowe zawierało pytanie na wszystkie najważniejsze aspekty związane z leczeniem PNH w Polsce, mianowicie:

- pytania populacyjne: aktualna liczba chorych z PNH w Polsce, aktualna liczba dorosłych chorych zakwalifikowanych do leczenia ekulizumabem, liczba nowo diagnozowanych chorych spełniających kryteria do kwalifikacji do programu lekowego z ekulizumabem, liczba chorych, u których rawulizumab byłby stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej;
- pytanie o aktualną praktykę postępowania w przypadku występowania przełomów hemolitycznych (zdarzeń BTH) w Polsce, wraz z doprecyzowaniem szczegółów związanych z ew. zmianą interwałów dawkowania / modyfikacji dawkowania Eku;
- pytania o zużycie zasobów opieki zdrowotnej;
- pytania o potencjalne korzyści ze stosowania rawulizumabu w miejsce ekulizumabu.

Pojedyncze odpowiedzi ekspertów, które cechowały się dużym odchyleniem od opinii pozostałych ekspertów biorących udział w badaniu nie były uwzględniane w dalszych obliczeniach (dotyczyło to pytań z prośbą o wskazanie wartości liczbowych, nie brano ich pod uwagę do szacowania

	<p>średnich lub sum). W żadnym pytaniu nie doszło do znacznych rozbieżności w odpowiedziach.</p> <p>Trudno zrozumieć zarzut związany z tendencyjnością pytań, żadne z nich nie sugerowało odpowiedzi, nie było podporządkowane pod uzyskanie konkretnych wyników ani nie faworyzowało żadnego z ankietowanych. Pytania o modyfikację sposobu leczenia ekulizumabem w przypadku występowania zdarzeń BTH opierały się na analizie najczęściej występujących postępowań opisanych w literaturze. Każde z pytań miało możliwość swobodnego komentarza, w przypadku nieuchwycenia wszystkich możliwych opcji zawartych w ankiecie. Nie powinien budzić wątpliwości fakt, iż eksperci dysponowali ograniczonym doświadczeniem w modyfikacji planu terapeutycznego pacjentów leczonych ekulizumabem, gdyż jak sami przytaczają analitycy Agencji posiłkując się danymi NFZ, występowanie jakichkolwiek modyfikacji leczenia nie jest zjawiskiem częstym – trudno jednak kwestionować samą potrzebę modyfikacji dawkowania w określonych poprzez literaturę sytuacjach.</p> <p>Ponadto badanie ankietowe (zrozumienie wszystkich jego pytań i modyfikacja tych pytań) było konsultowane z jednym z ekspertów klinicznych, przed jego dystrybucją do pozostałych ekspertów celem wypełnienia.</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str. 64</p>	<p>Uwaga</p> <p><i>„wnioskodawca wskazuje we własnych ograniczeniach, że analiza podstawowa nie uwzględnia kosztów związanych z leczeniem zdarzeń określonych jako przełom hemolityczny lub transfuzja koncentratu krwinek czerwonych. Analiza wrażliwości przy uwzględnieniu tego parametru wskazuje na odchylenie od wyniku analizy podstawowej o 0,03% w 1. roku refundacji oraz 0,04% dla roku następnego. Jednocześnie mając na uwadze tak nieznaczący wynik wnioskodawca w głównej mierze opiera argumentację przemawiającą za wykazaniem wyższości dla rawulizumabu nad ekulizumabem na analizie post-hoc dla częstości występowania zdarzeń”.</i></p> <p>Komentarz</p>

	<p>W horyzoncie czasowym AWB (2-letnim) nie sposób wykazać znamiennych różnic w kosztach związanych z przełomami hemolitycznymi, gdyż te różnice manifestować się będą przez całe życie pacjenta. Ponadto wykazanie wyższości dla rawulizumabu nad ekulizumabem nie musi mieć tylko odzwierciedlenia w kosztach, a przede wszystkich w efektach terapeutycznych mierzonych standaryzowanymi jednostkami QALY, czego dowodzą wyniki analizy ekonomicznej.</p>
<p>Rozdział 6.3.2, str. 64</p>	<p>Uwaga</p> <p><i>„Należy zauważyć, że analiza danych dotyczących polskiej praktyki leczenia PNH ekulizumabem, pozyskanych od NFZ nie wskazuje na stosowanie modyfikacji dawkowania u pacjentów. Podważa to wiarygodność odpowiedzi ekspertów w przeprowadzonym przez wnioskodawcę badaniu kwestionariuszowym, w którym ankietowani eksperci wskazali na dawkę 1 200 mg w jednorazowym podaniu.”</i></p> <p>Komentarz</p> <p>W analizie podstawowej przyjęto założenie o możliwości modyfikacji leczenia ekulizumabem zgodnie ze wskazaniami większości ekspertów klinicznych w badaniu kwestionariuszowym, tj. zmiana interwałów dawkowania. Jako wartość alternatywną uwzględniono możliwość podwyższenia dawkowania, wskazaną jako hipotetyczną możliwość w badaniu kwestionariuszowym. Brak wykazania takiego postępowania w danych NFZ obejmujących pierwsze doświadczenia lekarzy z ekulizumabem nie wyklucza go z możliwości wystąpienia w przyszłości w trakcie długotrwałej terapii tym lekiem. Wnioskodawca miał świadomość że taki sposób postępowania może być rzadkim rozwiązaniem w związku z tym, że taka procedura nie jest przewidziana w charakterystyce produktu leczniczego leku.</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

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

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

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