

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.21.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”.

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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

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

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: 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:

Krzysztof Orłowski

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

OT.4231.21.2022 - Wniosek o objęcie refundacją leku Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”.

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 2022 r., poz. 463 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 2021 r., poz. 1285 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 2021 r., poz. 1285 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:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

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

Jestem pracownikiem oraz osobą reprezentującą firmę Novartis Poland sp. z o.o. w postępowaniu refundacyjnym.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.2, str. 19 (akapit 4)	<p>Dotyczy uwagi Agencji: <i>„Największą skuteczność ma etanercept. Etanercept okazał się przydatny w zmniejszaniu intensywności i czasu trwania ataków, ale w niektórych przypadkach lek traci skuteczność, być może ze względu na powstanie przeciwciał przeciwleukowych. Natomiast infliksymab i adalimumab mogą paradoksalnie wywołać typowe ostre ataki zapalne choroby.”</i></p> <p>Komentarz do uwagi: Stwierdzenie, że największą skuteczność w leczeniu gorączek okresowych związanych z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS) ma etanercept stoi w sprzeczności z kolejną uwagą, że etanercept może być skuteczny u niektórych pacjentów, przy czym efekt ten może zmniejszać się z upływem czasu, na co zwracają uwagę również podsumowane przez Agencję w tabeli 7 na str. 23-24 wytyczne kliniczne (PRO-KIND 2020, SHARE 2015). Nie jest też jasne źródło takiego stwierdzenia ani punkt odniesienia.</p>
4.1.1, Tabela 11., str. 29	<p>Dotyczy uwagi Agencji: <i>„W zakresie FCAS/FCU nie wskazano, czy populacja została ograniczona do zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (tj. do ostrej postaci FCAS/FCU z objawami innymi niż pokrzywka indukowana zimnem.”</i></p> <p>Komentarz do uwagi: Kwestia braku zapisu o „ostrej postaci” FCAS/FCU w kryteriach włączenia została szczegółowo wyjaśniona w odpowiedzi na pismo dotyczące minimalnych wymagań. Podsumowując, w większości odnalezionych badań dla FCAS/FCU nie podawano informacji na temat stopnia ciężkości tego zespołu chorobowego. Tym niemniej z uwagi, iż większość badań, w których uczestniczyli pacjenci z FCAS/FCU to badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne i zalecenia kliniczne, można przypuszczać, że we włączonych do analizy badaniach uczestniczyli wyłącznie pacjenci z ciężką/ostrą postacią FCAS/FCU, gdyż leczenie w praktyce nie jest wdrażane u chorych z łagodnymi i przemijającymi objawami chorobowymi. Brak wspomnianego zapisu w kryteriach włączenia do analizy klinicznej nie ma wpływu na ogólne wnioskowanie dotyczące przedmiotowej populacji docelowej analiz HTA.</p>
4.1.4, str. 38	<p>Dotyczy uwagi Agencji: <i>Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:</i> <i>„Do analizy klinicznej włączono publikacje, które są prezentacjami konferencyjnymi przykładowo: (...) Zgodnie z PICO wnioskodawcy, publikacje takie powinny zostać odrzucone na etapie przeglądu systematycznego. W nawiązaniu do powyższego należy wskazać, iż do analizy włączono bardzo dużą liczbę publikacji, w tym publikacje dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. real world data), natomiast z oceny wyłączono, na poziomie przeglądu systematycznego, abstrakty konferencyjne lub inne doniesienia niebędące publikacją pełnotekstową, dotyczące badań wysokiej jakości (tj. RCT). Część wyników, w szczególności dotyczących jakości życia pacjentów (często raportowanych w ten sposób), mogła zostać pominięta.</i></p> <p>Komentarz do uwagi: Do analizy klinicznej włączano badania, których wyniki zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci publikacji pełnotekstowej. Takie podejście, w szczególności w przypadku bardzo dużej liczby doniesień konferencyjnych, które nie podlegały procesowi recenzji, pozwala na uwzględnienie w analizie wyłącznie rzetelnych dowodów naukowych. Jednocześnie z analizy nie</p>

	<p>wykluczano publikacji będących doniesieniami konferencyjnymi lub raportami z badań, które posiadają publikację pełnotekstową, a w których przedstawiono dodatkowe wyniki istotne z punktu analizy klinicznej. Fakt ten jednak nie został odnotowany w kryteriach włączenia / wykluczenia do analizy, co mogło wprowadzić w błąd analityków Agencji. Niemniej należy zauważyć, że żadne istotne wyniki dotyczące włączonych badań, w tym RCT, nie zostały pominięte (patrz Tabele 3-5 w AKL wnioskodawcy). Również analitycy Agencji, którzy przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, nie zidentyfikowali innych publikacji, które powinny zostać uwzględniona w przedłożonej analizie. Tym samym, przeszukanie oraz zaprezentowane dane należy uznać za kompletne.</p>
<p>4.1.4, str. 38</p> <p>Tabela 29., str. 48</p> <p>Tabela 31., str.49</p>	<p>Dotyczy uwagi Agencji: <i>„W ramach przeprowadzonej ilościowej syntezy danych (porównanie pośrednie metodą Buchera) w subpopulacji crFMF dla jednego punktu końcowego – odpowiedzi na leczenie – na podstawie danych klinicznych pochodzących z badań RCT: CLUSTER oraz Ben-Zvi 2017 przyjęto błędne oszacowania dla PK dot. anakinry, co skutkowało przedstawieniem niewłaściwego oszacowania. Nie przeprowadzono syntezy ilościowej dla pozostałych PK.”</i></p> <p>Komentarz do uwagi: W Tabeli 42 (str. 79) AKL, w wierszu odnoszącym się do odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów z FMF50), omyłkowo przedstawiono wynik dla parametru OR, zamiast RR jak to zostało opisane w nagłówku tabeli. Omyłkę tą powielono również przy szacowaniu wyniku dla porównania pośredniego kanakinumabu i anakinry (przedstawionego w ramach odpowiedzi na pismo dot. minimalnych wymagań), przez co uzyskano błędne oszacowanie dla tego punktu końcowego. Należy zatem przyjąć wynik oszacowania przeprowadzonego przez analityków Agencji. Ogólne wnioskowanie z porównania przeprowadzone w oparciu o prawidłową wartość pozostaje niezmienione (wynik nieistotny statystycznie), zmienił się natomiast kierunek wnioskowania na korzyść ocenianej interwencji – kanakinumabu.</p>
<p>4.1.4, str. 38</p>	<p>Dotyczy uwagi Agencji: <i>„W przypadku części punktów końcowych stwierdzono nieprawidłowości w ocenie istotności statystycznej.”</i></p> <p>Komentarz do uwagi: Przy opracowywaniu analizy klinicznej dążono największych starań w celu przedstawienia rzetelnego obrazu dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Przy ocenie istotności statystycznej danego wyniku w pierwszej kolejności uwzględniano wartości parametru p raportowane w publikacji źródłowej. W żadnym przypadku nie przeprowadzano własnych obliczeń dla parametru p. Należy podkreślić, że w publikacjach źródłowych wartości parametru p, oraz innych parametrów (np. MD i miar rozrzutu) są obliczane w oparciu o jednostkowe wyniki pacjenta, przy uwzględnieniu również innych zmiennych, często niedostępnych w ramach publikacji. Tak uzyskane wyniki przedstawiają najbardziej rzetelne obliczenia dla danego punktu końcowego. Z kolei obliczenia przeprowadzone wtórnie, na podstawie danych zagregowanych pozyskanych z publikacji, obciążone są każdorazowo ryzykiem błędu. Jako przykład można podać, cytowane w analizie weryfikacyjnej wyniki dotyczące jakości życia (poniższa tabela).</p>

Tabela 20. Ocena jakości życia pacjentów z CAPS przyjmujących KAN w badaniu REMITTER. (AKL wnioskodawcy)

Skala	Wartość początkowa, średnia (SD)		Koniec części 1., średnia (SD)				Koniec części 3., średnia (SD)			
	N	Wartość	N	Wartość	Zmiana vs baseline*	p	N	Wartość	Zmiana vs. baseline*	p
FACIT-F	26	27,4 (13,0)	24	40,6 (12,0)	13,5	<0,05	26	39,5 (14,7)	12,2	<0,05
SF-36 PCS	23	41,0 (9,6)	20	51,0 (8,3)	9,5	<0,05	22	48,5 (12,6)	8,2	<0,05
SF-36 MCS	23	43,1 (12,3)	20	47,3 (13,4)	3,6	NS	22	48,9 (12,4)	6,3 ^a	<0,05
HAQ	26	0,4 (0,6)	25	0,2 (0,4)	-0,3 ^b	<0,05	26	0,3 (0,5)	-0,1 ^c	NS
CHQ-PF28 PhS	5	43,4 (bd)	5	53,4 (bd)	bd	bd	5	50,1 (bd)	bd	bd
CHQ-PF28 PsS	5	54,3 (bd)	5	bd	bd	bd	5	56,1 (bd)	bd	bd

* Stwierdzono różnice względem przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań (cytujących autorów publikacji) a przeprowadzonym przez Agencję obliczeniu różnicy średnich (MD, ang. mean difference). Istotne różnice przedstawiono poniżej:
^a MD=-5,8 (95%CI: -13,02; 1,42) p=0,115 NS;
^b MD=0,2 (95%CI: -0,08; 0,48) p=0,163 NS;
^c MD=0,1 (95%CI: -0,2; 0,4) p=0,514 NS
Skróty PCS – ocena komponentów dot. zdrowia fizycznego (ang. physical component summary), MCS – ocena komponentów dot. zdrowia psychospołecznego (ang. psychosocial/mental component summary), PhS – skala fizyczna, PsS – skala psychospołeczna

W tabeli uwzględnione zostały wyniki opublikowane w pracy Koné-Paut 2011* (przedstawione w AKL Wnioskodawcy), z kolei analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia dla średnich zmian względem *baseline* oraz dla wartości parametrów p. Wskazano, że wyniki obliczeń własnych są różne od wyników przedstawionych przez autorów publikacji źródłowej. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż wyniki z okresu *baseline* odnoszą się do innej liczby pacjentów w stosunku do wyników końcowych. Stąd uzyskane przez analityków Agencji wyniki są inne od tych raportowanych w pracy źródłowej i prowadzą do błędnych wniosków. Również w odniesieniu do niektórych innych wyników zaprezentowanych w AKL Wnioskodawcy analitycy Agencji poddali w wątpliwość wartości parametrów p pochodzące z prac źródłowych, zmieniając wnioskowanie na temat istotności statystycznej.

* - Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN. (2011) Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 13(6):R202.

Tabela 19.,
str. 39

Dotyczy uwagi Agencji:

„? – nie sprecyzowano, czy wartość odnosi się do oszacowań własnych wnioskodawcy czy do oszacowań pozyskanych z publikacji (w publikacji brak takich oszacowań).”

Komentarz do uwagi:

Wartość przedstawiona w AKL Wnioskodawcy (p<0,001) odnosi się do oszacowań pozyskanych z publikacji źródłowej (Lachman 2009 **) – zacytowanej w AKL. Wartość tę można odnaleźć w tekście publikacji, w akapicie dotyczącym oceny aktywności choroby, cytując:

„By the end of part 2, all patients in the canakinumab group were rated as having no or minimal disease activity by physicians, as compared with four patients (25%) in the placebo group (**P<0.001**).”

** - Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN, Canakinumab in CAPS Study Group. (2009) Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 360(23):2416–2425.

Str. 58

Dotyczy uwagi Agencji:

„Liczba badań, brak porównania bezpośredniego z przyjętym komparatorem oraz mnogość metodologii zastosowanych do oceny terapii, a także zróżnicowana jakość dowodów włączonych do analizy w znaczący sposób wpływa na ryzyko związane z niepewnością dotyczącą wnioskowania w przedmiocie analizy, w szczególności w zakresie próby syntezy jakościowej, pomijając aspekt syntezy ilościowej. W szczególności warto zwrócić uwagę na różnice w zakresie rejestrów EUROFEVER (retrospektywny) oraz β-CONFIDENT (prospektywny), których wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii w zbliżonej populacji (pacjenci z CAPS) różnią się diametralnie.”

	<p>Komentarz do uwagi: Na podstawie wyników rejestrów <i>EUROFEVER</i> oraz <i>β-CONFIDENT</i> nie można wnioskować, że dane dotyczące bezpieczeństwa kanakinumabu są diametralnie różne. Przede wszystkim nie da się porównać wyników uzyskanych w jednym rejestrze z wynikami drugiego rejestru. Jak podano w analizie weryfikacyjnej, w rejestrze <i>β-CONFIDENT</i> dane zbierane były w sposób prospektywny, w <i>EUROFEVER</i> zaś retrospektywnie. Co więcej, czas ekspozycji na terapię kanakinumabem w rejestrze <i>β-CONFIDENT</i> wynosił 3,6 roku, z kolei nie ma takich danych dla rejestru <i>EUROFEVER</i>. Wiadomo jedynie, że okres zbierania danych z <i>EUROFEVER</i> wynosił 22 mies. od rozpoczęcia rejestracji, nie wiadomo natomiast jak długo pacjenci faktycznie byli leczeni analizowaną interwencją. Ponadto rejestr <i>β-CONFIDENT</i> był ukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa kanakinumabu, stąd uzyskane w nim częstości zdarzeń niepożądanych mogły być wyższe niż w innych badaniach, których celem nie było ściśle monitorowanie bezpieczeństwa. Z tego względu w ramach AKL rejestr <i>β-CONFIDENT</i> stanowił główne źródło danych do oceny długoterminowego bezpieczeństwa KAN w populacji CAPS pochodzącego z rzeczywistej praktyki klinicznej, pozostałe badania, w tym rejestr <i>EUROFEVER</i>, stanowiły dane uzupełniające.</p>
<p>Komentarz str. 73/74, rozdz. 6.3.1 (akapit 2)</p>	<p>Dotyczy uwagi Agencji: <i>„Wnioskodawca wskazał, że liczba obecnych pacjentów z pozostałymi wskazaniami wynosi [REDAKTOWANE] (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.5, tabela 21). Zgodnie z opiniami ekspertów zamieszczonymi w AWB Wnioskodawcy w rozdz. A.2, liczba obecnie leczonych pacjentów w PL B.86 z pozostałymi wskazaniami wynosi [REDAKTOWANE].”</i></p> <p>Komentarz do uwagi: Zgodnie z opiniami ekspertów liczba pacjentów leczonych w programie B.86 wyniosła [REDAKTOWANE], w tym [REDAKTOWANE]. Spośród pacjentów dorosłych ekspert wskazał (por. Tabela 56 w BIA): [REDAKTOWANE]. Powyżsi pacjenci [REDAKTOWANE] stanowią pełną grupę [REDAKTOWANE] dorosłych leczonych w programie B.86. Dodatkowo ekspert wskazał [REDAKTOWANE].</p> <p><u>Liczba pacjentów spoza populacji docelowej wyniosła zatem [REDAKTOWANE], zgodnie z założeniami przyjętymi w BIA.</u></p>
<p>Komentarz pod Tabelą 50, Tabela 60 (wiersz 4), rozdz. 6.3.1 (akapit 6)</p>	<p>Dotyczy uwagi Agencji: [REDAKTOWANE] (AWB Wnioskodawcy rozdz. A.2). <i>Na podstawie odsetków dorosłych pacjentów, którzy zmieniliby leczenie ANA na KAN, trudno jest zweryfikować metodykę szacowania przez wnioskodawcę udziałów KAN i ANA.”</i></p> <p>Komentarz do uwagi: Jeden z ankietowanych ekspertów (zajmujący się pacjentami dorosłymi) udzielił odpowiedzi dotyczącej odsetka pacjentów, którzy zmieniliby leczenie ANA na KAN po włączeniu KAN do programu lekowego poprzez [REDAKTOWANE].</p> <p>[REDAKTOWANE] W celu określenia odsetka pacjentów, którzy potencjalnie zmienią leczenie, wskazane liczby odniesiono do łącznej liczby pacjentów leczonych z poszczególnymi ZGN wskazanymi przez tego samego eksperta. To oznacza, że:</p>

	<p>Komentarz do uwagi: W AWA zestawiono wskazania ankietowanych przez Agencję ekspertów ze wskazaniami ekspertów wykorzystanymi w przedłożonej BIA, przy czym eksperci ankietowani przez Agencję udzielili odpowiedzi zgodnie ze stanem aktualnym (tj. czerwiec 2022 r.), natomiast ankiety na potrzeby BIA przeprowadzono [REDAKTOWANE]. Większa liczebność populacji wskazana w AWA jest zatem zgodna z oczekiwaniami i wynika z przyrostu liczby pacjentów w programie B.86 w okresie ostatnich [REDAKTOWANE]. Należy mieć na uwadze, że przyrost liczby pacjentów został uwzględniony w oszacowaniach liczebności populacji w BIA – zgodnie z danymi historycznymi NFZ dla programu B.86 uwzględniono przyrost 13 nowych pacjentów rocznie. Ponadto warto mieć na uwadze, że oszacowanie liczebności populacji w BIA przeprowadzono na podstawie najlepszych dostępnych na dzień złożenia wniosku danych, tj. danych NFZ oraz ankiet przeprowadzonych wśród [REDAKTOWANE].</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
	Brak uwag

* 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
	Brak uwag

* 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
	Brak uwag

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 2022 r., poz. 463 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
	Brak uwag

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