

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.45.2022
Tytuł:	Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5

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. 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 Konflikту 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 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.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту 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 konflikту 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 Kornas.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5.

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 2017r., poz. 1844 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 2017, 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 2017, 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 upublicznonym 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 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.

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 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
Rozdział 3.1.2.3., str. 13-14; 6.3.1., str. 63	<p>Uwaga: <i>„Wątpliwości analityków wzbudza kwalifikacja do nowej grupy limitowej. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. (...) Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto zgodnie z ust. 2 do [wspólnej] grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający (...) podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. (...) Dodatkowo, Rada Przejrzystości, która zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji ma za zadanie wydawać opinie w zakresie zasadności kwalifikacji do wspólnej lub utworzenia nowej grupy limitowej, w treści stanowiska dotyczącego oceny leku Ultomiris w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii, uznała za zasadne objęcie refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej dla ekulizumabu.”</i></p> <p><i>„wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji rawulizumabu do nowej grupy limitowej, szczegóły zostały omówione w rozdziale 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji dotyczącym wnioskowanych warunków objęcia refundacją.”</i></p> <p>Odpowiedź: Mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone, należy jednak podkreślić, iż rawulizumab jest pierwszym długodziałającym inhibitorem układu dopełniacza z ponad 4-krotnie dłuższym okresem półtrwania niż ekulizumab (51,8 dni ±14,2 dni), dzięki czemu zapewnia natychmiastową, kompletną oraz długotrwałą inhibicję C5. Ponad 4-krotnie wydłużony okres półtrwania pozwolił na znaczne zredukowanie częstości podawania leku w okresie podtrzymującym terapii – ekulizumab podawany jest co 2 tygodnie, natomiast rawulizumab co 8 tygodni.</p> <p>Należy podkreślić, że zasadniczą cechą różnicującą ekulizumab i rawulizumab jest ich zdolność do skutecznej i długotrwałej inhibicji białka C5. O przewadze rawulizumabu względem ekulizumabu w zakresie inhibicji białka C5 świadczą istotne statystycznie różnice dotyczące przełomów hemolitycznych w wynikach badań ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302 raportowane w publikacji Brodsky 2021.</p> <p>W badaniu ALXN1210-PNH-301 ocena częstości występowania przełomu hemolitycznego (BTH) w trakcie 100 pacjentolat wykazała, że BTH występują trzykrotnie rzadziej wśród chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do grupy chorych stosujących ekulizumab. Czas do wystąpienia pierwszego przełomu hemolitycznego, niezależnie od jego przyczyny był statystycznie</p>

	<p>istotnie niższy w grupie leczonej rawulizumabem w porównaniu do grupy stosującej ekulizumab. Prawdopodobieństwo zajęcia przełomu hemolitycznego wywołanego niewystarczającą inhibicją białka C5 skorygowane o ryzyko BTH spowodowanego przez CACs (zdarzenie wzmagające aktywację układu dopełniacza) lub przyczyny niezwiązane ani z CACs, ani z niewystarczającą inhibicją C5, również okazało się statystycznie istotnie niższe w grupie RAW w porównaniu z EKU. Analogiczną analizę przeprowadzono dla oceny ryzyka wystąpienia BTH wywołanego przez niewystarczającą inhibicję białka C5 lub przyczyny niezwiązane ani z CACs, ani ze zbyt wysokim stężeniem C5. Ryzyko zostało skorygowane o prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu BTH powiązanego z CACs. Otrzymane wyniki wskazują na istotnie niższe ryzyko wystąpienia przełomu hemolitycznego z opisanych powyżej przyczyn wśród chorych leczonych rawulizumabem w porównaniu do osób stosujących ekulizumab.</p> <p>Analiza wyników badania ALXN1210-PNH-302 w zakresie oceny częstości występowania przełomu hemolitycznego w trakcie 100 pacjentolat (obliczona na podstawie danych z pierwszego etapu badania) wykazała, że wśród chorych leczonych ekulizumabem można spodziewać się 19,9 (95% CI: 7,2; 54,9) przypadków BTH w trakcie 100 pacjentolat. Wartości tej nie dało się obliczyć dla grupy stosującej rawulizumab, ponieważ nie zaobserwowano w niej ani jednego przypadku wystąpienia przełomu hemolitycznego.</p> <p>Powyższe dane jednoznacznie wskazują na dodatkowy efekt zdrowotny w postaci redukcji częstości przełomów hemolitycznych wśród pacjentów leczonych rawulizumabem.</p> <p>Ponadto, praktyka Ministerstwa Zdrowia w obszarze refundacji w ramach programów lekowych nowych produktów leczniczych skuteczniejszych bądź takich, których zastosowanie prowadzi do uzyskania korzyści w postaci dodatkowych efektów zdrowotnych spójnie uwzględnia ich finansowanie w ramach odrębnych grup limitowych.</p> <p>W świetle przedstawionych powyżej argumentów, Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż kwalifikacja rawulizumabu do nowej grupy limitowej jest uzasadniona.</p>
<p>Rozdział 3.4.2, str.27</p>	<p>Uwaga: <i>„W związku z tym, że rawulizumab blokuje układ dopełniacza dłużej – okres półtrwania ok. 48 dni, a ekulizumab ma okres półtrwania w fazie eliminacji 11,3 ± 3,4 dni, ryzyko wywołania zakażenia meningokokowego/posocznicy wzrasta, należałoby rozważyć, czy podmiot odpowiedzialny nie powinien pokryć kosztów szczepień pacjentów przed rozpoczęciem leczenia”</i></p> <p>Odpowiedź: Należy odnotować, że zapisy ChPL dla ekulizumabu i rawulizumabu w zakresie ryzyka występowania zakażenia meningokokowego są niemal identyczne i nie różnicują częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy tymi lekami. W obu przypadkach częstość występowania zakażeń meningokokowych zakwalifikowano do kategorii: niezbyt często. Ponadto opis postępowania związanego z szczepieniami jest taki sam dla obu produktów.</p>

	<p>Zgodnie z zapisami ChPL Ultomiris: <u>U pacjentów leczonych rawulizumabem zgłaszano występowanie ciężkich przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. U pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowej fazy aktywacji dopełniacza zgłaszano występowanie ciężkich lub śmiertelnych przypadków zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej. <u>Każdego pacjenta należy monitorować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i posocznicy meningokokowej.</u></u> Tym samym nie jest to zdarzenie specyficzne dla produktu leczniczego Ultomiris® ani też o udowodnionej wyższej częstości występowania u chorych.</p>
<p>Rozdział 6.1.2., str. 59</p>	<p>Uwaga: <i>„Zweryfikowano ponownie założenia przeprowadzonego badania kwestionariuszowego, które w trakcie uprzednio prowadzonego postępowania oceniono krytycznie, ze względu na niejednorodność wypowiedzi oraz podejrzenie niewłaściwej interpretacji pytań przez udzielających odpowiedzi. Wyniki badania przeprowadzonego w ramach niniejszego postępowania wskazują, że u pacjentów rzadko stosuje się modyfikacje proponowane w analizie wnioskodawcy. Ponadto nie uwzględniono częstszej praktyki, gdzie zamiast zmniejszenia interwału dawkowania ekulizumabu dochodzi do jego zwiększenia (interwał przekraczający 20-dniowy odstęp). Wykazano również, że do jednorazowego zwiększenia dawki, sugerującego postępowanie w przypadku zajścia CAC-BTH, doszło wyłącznie raz na łącznie prawie 4 tys. zdarzeń podania ekulizumabu. Wobec powyższego, nie można przyjąć założeń skonstruowanych przez wnioskodawcę za właściwe zobrazowanie rzeczywistej, polskiej praktyki.”</i></p> <p>Odpowiedź: W trakcie prac nad wnioskiem przeanalizowano odpowiedzi ekspertów zebranych w <i>Badaniu kwestionariuszowym</i>. Oczywiście jest, że mogą występować nieznaczne różnice w praktyce klinicznej (zwłaszcza w kwestii modyfikacji dawkowania, uwzględniającej różnorakie możliwości zmian) pomiędzy konkretnymi ekspertami i ośrodkami. Odpowiedzi ekspertów, które cechowały się dużym odchyleniem od opinii pozostałych ankietowanych biorących udział w badaniu nie uwzględniano jednak w ostatecznych obliczeniach. Nie zaobserwowano również znacznych rozbieżności w odpowiedziach ekspertów.</p> <p>Ponadto, utrudnione jest odniesienie przyjętych parametrów w modelowaniu do wskazanych przez Agencję możliwości zmian, tj. „częstszej praktyki” zwiększania odstępów pomiędzy dawkami. Analitycy nie precyzują dokładnego odsetka takiego postępowania. Niemożliwe jest więc określenie, jak częsta, jest to faktycznie praktyka. W analizie analityków Agencji dotyczącej danych z programu lekowego B. 96 (rozdział 3.3.3.) pojawia się jedynie łączny odsetek chorych, których dotyczy zmiana dawkowania „Analiza wykazała, że u przeważającej części pacjentów modyfikowano interwał dawkowania (62,12%). Modyfikacja polegała zarówno na skróceniu odstępu między co najmniej jednym podaniem do 11-12 dni jak i wydłużeniu odstępu między dawkami do co najmniej 17 dni”.</p> <p>Dodatkowo, analitycy Agencji wskazują przypadek zwiększenia dawki ekulizumabu w przypadku zajścia CAC-BTH. Modyfikacja, która obejmuje opcję jednorazowego zwiększenia dawkowania została uwzględniona w analizach Wnioskodawcy, jednak jedynie w analizie wrażliwości, przy</p>

	<p>jednoczesnym wskazaniu, iż postępowanie to, nie należy do najczęściej wymienianych odpowiedzi (najczęstszej praktyki klinicznej). Nie wydaje się więc, by w zestawieniu z zaprezentowanymi danymi, uwzględnienie scenariusza takiej modyfikacji podważało faktyczną, polską praktykę kliniczną, w szczególności, że <i>Badanie kwestionariuszowe</i> wykonane było pośród polskich lekarzy klinicznych mających doświadczenie w leczeniu chorych na PNH.</p>
<p>Rozdział 6.1.2., str. 59</p>	<p>Uwaga: <i>„W odróżnieniu od poprzedniego wniosku odnotowano znaczną zmianę podejścia do określenia struktury rynkowej. W ubiegłym postępowaniu zarzucono, że wnioskodawca przyjmował wariant skonstruowany w oparciu o badanie kwestionariuszowe, w którym zauważalna była niejednorodność udzielonych odpowiedzi, brak możliwości odtworzenia założeń, brak możliwości oceny w jakiej sytuacji klinicznej zasadne miałyby być podjęcie decyzji o zmianie leczenia z ekulizumabu na rawulizumab.”</i> <i>„Udziały technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych udostępnionych przez Zamawiającego, wskazujących na dynamikę udziałów RAW na innych rynkach, odrębnie wśród chorych nowo diagnozowanych kwalifikujących się do leczenia w danym roku refundacji oraz chorych wcześniej leczonych EKU. Wnioskodawca nie wskazał jednak uprawnionego źródła informacji, nie przedstawiono również zestawu danych pozwalającego na weryfikację tak skonstruowanych założeń.”</i></p> <p>Odpowiedź: Wnioskodawca, w celu uzyskania jak największej wiarygodności oszacowań dotyczących udziałów wnioskowanej technologii w rynku uwzględnił źródła dotyczące sprzedaży na innych rynkach, które z dużą dokładnością mogą przybliżyć kształtowanie się realnego rozkładu udziałów w polskiej praktyce klinicznej. Takie podejście pozwala na zapewnienie odpowiedniej wiarygodności analizy w związku z wykorzystaniem rzeczywistych danych, które obrazują skalę zmian po wprowadzeniu na rynek i rozpoczęciu finansowania z budżetu płatnika terapii rawulizumabem. W opinii Wnioskodawcy przedstawione dane stanowią najbardziej wiarygodne źródło informacji dotyczące kształtowania się rynku ekulizumabu i rawulizumabu</p>
<p>Rozdział 3.6, str. 28; Rozdział 6.3., Tabela 38., str. 62; Rozdział 6.3.1., str. 63</p>	<p>Uwaga: <i>„Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora w analizach wnioskodawcy jest prawidłowy, jednakże na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, do których zwróciła się Agencja w trakcie uprzednio prowadzonego postępowania oraz danych NFZ uzyskanych w toku postępowania, analitycy zauważają możliwość wykonania procedury allo-HSCT u części pacjentów z PNH.”</i> <i>„komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy jest refundowany obecnie ekulizumab, możliwe, że u części pacjentów wykorzystana zostanie procedura allo-HSCT będąca szansą na wyleczenie choroby”</i> <i>„wnioskodawca nie uwzględnił w AWB odsetka pacjentów kwalifikujących się do procedury allo-HSCT będącej jedyną, szansą na wyleczenie choroby o potwierdzonej skuteczności, należy zauważyć, że sfinansowano ze środków publicznych wykonanie tej procedury u pacjentów z PNH leczonych w ramach programu lekowego dla ekulizumabu”</i></p> <p>Odpowiedź:</p>

	<p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u chorych posiadających zgodnego dawcę można rozważyć przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego, jednak ze względu na wysokie obciążenie dla chorego jakie powoduje ta procedura i śmiertelność związaną z przeszczepieniem, opcja ta rekomendowana jest dla niewielkiej grupy chorych, opornych na ekulizumab i terapię przeciwzakrzepową, doświadczających nawracających epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz cierpiących na znaczną niewydolność szpiku kostnego.</p> <p>Należy pokreślić, iż dane NFZ przedstawione w AWA wskazują, iż od czasu objęcia refundacją ekulizumabu (rok 2018) liczba wykonanych procedur allo-HSCT w populacji pacjentów z programu lekowego wynosiła rocznie od 0 do 3. Biorąc pod uwagę liczebność populacji pacjentów z PNH należy więc uznać, że procedura allo-HSCT nie jest powszechnie stosowana.</p> <p>Uwzględniając zarówno częstość wykonywania procedury wśród pacjentów z programu lekowego, jak i ryzyko związane ze znacznym obciążeniem dla chorego i śmiertelnością związaną z przeszczepem, należy uznać, iż allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego nie jest powszechną praktyką kliniczną w analizowanej populacji, w związku z czym nie wydaje się być zasadne uwzględnienia allo-HSC jako komparatora dla rawulizumabu.</p>
<p>Rozdział 6.3.1., str. 63</p>	<p>Uwaga: <i>„wnioskodawca wskazuje we własnych ograniczeniach, że analiza podstawowa nie uwzględnia kosztów związanych z leczeniem przełomów hemolitycznych lub transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Analiza wrażliwości przy uwzględnieniu tego parametru wskazuje na odchylenie od 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 tych zdarzeń;”</i></p> <p>Odpowiedź: Nieuwzględnienie w analizie podstawowej kosztów leczenia przełomów hemolitycznych lub transfuzji koncentratu krwinek czerwonych w krótkim horyzoncie ma, jak też zauważono w <i>Analizie wpływu na budżet</i>, niski wpływ na wyniki inkrementalne. Wpływ ten, odnosi się przy tym do krótkiego horyzontu czasowego, podczas gdy różnice te będą manifestować się przez całe życie chorego.</p> <p>Podważanie argumentacji o wyższości rawulizumabu and ekulizumabem przy odniesieniu do częstości występowania przełomów hemolitycznych, biorąc pod uwagę jedynie koszty leczenia i to w tak krótkim horyzoncie czasowym, nie wydaje się być słuszne. Niezrozumiałe jest wybiórcze skupienie się jedynie na kosztach i pomijanie efektów zdrowotnych (w tym przypadku związanych z ograniczeniem występowania przełomów hemolitycznych), które to tak naprawdę determinują skuteczność analizowanych technologii. Należy pokreślić, iż wykazanie wyższości dla rawulizumabu nad ekulizumabem nie musi mieć tylko odzwierciedlenia w kosztach, ale przede wszystkim w efektach terapeutycznych mierzonych standaryzowanymi jednostkami QALY, czego dowodzą wyniki analizy ekonomicznej.</p>

Rozdział 8, str.66	<p>Uwaga <i>„W związku z tym, że program nie przewiduje możliwości przejścia pacjenta z rawulizumabu na ekulizumab, a nie wiemy czy pacjent zareaguje na leczenie proponuję aby kwalifikować do leczenia rawulizumabem pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem zwłaszcza, że czas obserwacji pacjenta po odstawieniu rawulizumabu jest dłuższy niż po odstawieniu ekulizumabu”</i></p> <p>Odpowiedź: W opinii Wnioskodawcy zawężenie populacji wskazane w AWA nie ma uzasadnienia i spowoduje ograniczenie dostępu do terapii dostosowanej do potrzeb danego chorego.</p> <p>Istotne jest podkreślenie faktu, że skuteczność rawulizumabu została udowodniona w całej wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi, wskazującymi na dużą aktywność choroby oraz u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.</p> <p>Należy także wskazać, iż przy kwalifikacji pacjentów do programu lekowego każdorazowo wymagana jest akceptacja Zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia PNH. <u>Co za tym idzie, dobór terapii najbardziej odpowiedniej dla danego pacjenta pozostaje w rękach lekarza prowadzącego oraz Zespołu Koordynacyjnego.</u></p> <p><u>Uwzględniając zarówno względy merytoryczne, jak i etyczne, szczególnie istotne jest zapewnienie dostępu do leczenia zarówno ekulizumabem, jak i rawulizumabem dla szerokiej populacji chorych, co pozwoli na wybór przez lekarza najbardziej optymalnej opcji terapeutycznej dla danego pacjenta.</u></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*	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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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.