

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	AOTMiT-OT-4350-3/2015
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Firazyry (ikatybant) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń nerwowych u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczyń nerwowych wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

**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.

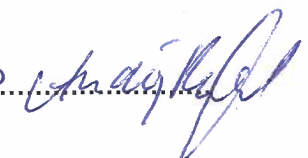
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....  
.....  
.....  
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

20.03.2013



<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Str. 39, 40 rozdział 3.3.1.5.	<p>Dotyczy: „Głównym ograniczeniem analizy wymienionym również w analizie wnioskodawcy jest brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu zagrażających życiu napadów HAE. Wykonanie takich badań w porównaniu z placebo było jednak niemożliwe ze względów etycznych”.</p> <p>Komentarz: Jak zauważyła Agencja również Autorzy analizy i Autorzy badania zwrócili uwagę na fakt, braku badań z randomizacją, najwyższej wiarygodności umożliwiających ocenę efektywności klinicznej ikatybantu w leczeniu zagrażających życiu napadów HAE.</p>
Str. 39, 40 rozdział 3.3.1.5.	<p>Dotyczy: „Kolejnym bardzo istotnym ograniczeniem również wskazanym przez wnioskodawcę jest brak badań bezpośrednio porównujących ikatybant z refundowanymi komparatorami”.</p> <p>Komentarz: Brak tego typu badań znacząco wpływa na ocenę efektywności interwencji wnioskowanej w związku z czym, Autorzy analizy postanowili przeprowadzić porównanie pośrednie z analizowanymi komparatorami, które również ostatecznie okazało się niemożliwe.</p>
Str. 62, rozdział 4.3.	<p>Dotyczy: "Brak uzasadnienia dla analizy minimalizacji kosztów. W ramach AKL nie dowiedziono porównywalności interwencji i komparatorów."</p> <p>Odpowiedź: W ramach AKL wykazano brak możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator – placebo) efektywności rozważanych technologii lekowych. W związku z powyższym wykorzystanie w analizie ekonomicznej którejkolwiek z dopuszczonych w ocenach technologii medycznych technik analitycznych obarczone jest pewną dozą niepewności wnioskowania odnośnie opłacalności stosowania produktu Firazyr. W związku z powyższym, w ramach analizy ekonomicznej, zadecydowano o wykorzystaniu różnych technik analitycznych pozwalających w optymalnie szerokim zakresie, przy zachowaniu wiarygodności wniosków, ocenić porównywane technologie lekowe pod kątem ekonomicznym. Analizę minimalizacji kosztów oparto na naiwnym porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej porównywanych leków (bez adjustacji względem placebo).</p> <p>Brak dowodów na tożsamość kliniczną uwzględnionych leków jest ograniczeniem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów. W celu zniwelowania powyższego ograniczenia przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, która w ramach zestawienia inkrementalnych wyników względem placebo miała na celu potwierdzenie lub podważenie wyników zestawienia kosztów oraz CMA. Wyniki CUA potwierdzają zasadność analizy minimalizacji kosztów, tj. różnice w</p>

	wartościach QALYG względem placebo są takie same dla wszystkich leków.
Str. 62, rozdział 4.3.	<p>Dotyczy: "W CUA porównano interwencję i komparatory do placebo. Brak porównania pomiędzy aktywnymi komparatorami."</p> <p>Odpowiedź: W ramach AKL wykazano brak możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator – placebo) efektywności rozważanych technologii lekowych. Co więcej, dane dotyczące efektywności klinicznej stosowania placebo pochodzą z badań heterogenicznych względem siebie (ikatybant vs placebo, koncentrat inhibitora C1 vs placebo oraz konestat alfa vs placebo). W związku z powyższym przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dla ocenianej interwencji i produktu Ruconest lub Berinert nie było możliwe.</p>
Str. 62, rozdział 4.3.	<p>Dotyczy: "Mimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, nie przedstawiono wskaźników CER lub CUR"</p> <p>Współczynniki CUR zostały obliczone w ramach analizy kosztów-użyteczności. W ramach CMA, w której horyzont czasowy równy jest długości jednego napadu, nie przeprowadzono takich oszacowań ponieważ nie jest możliwe precyzyjne określenie czasu trwania napadu. Wnioskowanie z CMA będzie takie samo jak wnioskowanie z analizy minimalizacji współczynników CER przy założeniu takich samych efektów, co potwierdzają poniższe wzory:</p> $CER_{\text{wnioskowana technologia}} = \min_{1 \leq i \leq n} CER_i \quad (\text{warunek progowy dla CERów})$ <p>gdzie n to liczba technologii opcjonalnych, a i to numer technologii opcjonalnej.</p> <p>Czyli:</p> $\left( \frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY} \right)_{\text{wnioskowana technologia}} = \min_{1 \leq i \leq n} \left( \frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY} \right)_i$ <p>Jeżeli wyniki zdrowotne wszystkich grup są takie same (co zostało dowiedzione w ramach CUA - różnice w wartościach QALYG względem placebo są takie same dla wszystkich leków), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:</p> $\text{Koszt całkowity}_{\text{wnioskowana technologia}} = \min_{1 \leq i \leq n} \text{Koszt całkowity}_i$
Str. 81, rozdział 5.2.	<p>Dotyczy: "W AW należałoby rozważyć uwzględnienie zmian udziałów w rynku dla preparatów Ruconest i Berinert"</p> <p>Odpowiedź: Uwzględniono dodatkowy wariant AW, w ramach którego planowaną sprzedaż Firazyry przyjęto w wartości równej +/-20% wartości z analizy podstawowej.</p>

W sytuacji przyjęcia wartości o 20% mniejszej, udział poszczególnych technologii wyniesie:

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Berinert	45,24%	30,78%	18,21%
Ruconest	54,76%	37,25%	22,03%
Firazyr	0,00%	31,97%	59,76%

Wyniki BIA w postaci zmiany inkrementalnej wyniosą (zaktualizowano koszt Ruconet):

	Płatnik publiczny z RSS	Pacjent	Płatnik publiczny bez RSS
Rok 2015	-57 545 zł	-641 zł	-17 949 zł
Rok 2016	-123 333 zł	-1 373 zł	-38 485 zł

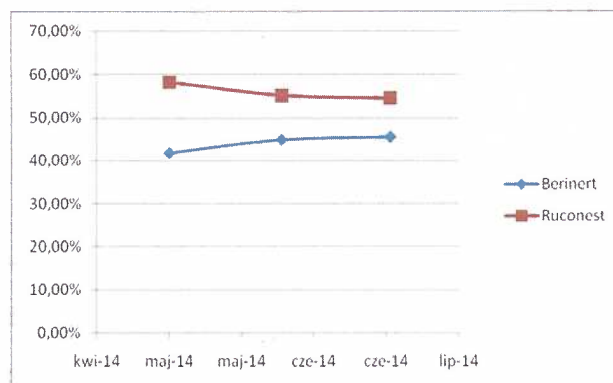
W sytuacji przyjęcia wartości o 20% większej, udział poszczególnych technologii wyniesie:

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Berinert	45,24%	23,54%	4,69%
Ruconest	54,76%	28,50%	5,67%
Firazyr	0,00%	47,96%	89,64%

Wyniki BIA w postaci zmiany inkrementalnej wyniosą (zaktualizowano koszt Ruconet):

	Płatnik publiczny z RSS	Pacjent	Płatnik publiczny bez RSS
Rok 2015	-86 329 zł	-961 zł	-26 935 zł
Rok 2016	-185 013 zł	-2 060 zł	-57 740 zł

Stosunek udziałów Berinert do Ruconest określono na podstawie analizy historycznych danych sprzedażowych, które wskazują na stałą relację sprzedaży powyższych leków, co potwierdza wykres poniżej (dane z 3 miesięcy).



Na potrzeby niniejszego dokumentu przedstawiono również wariant

zakładający relację sprzedaży Berinert do Ruconest na poziomie równym 62% do 38% (obliczone na podstawie udziałów podanych w AWA, tabela 51.).

W tej sytuacji udział poszczególnych technologii wyniesie:

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Berinert	61,54%	36,94%	15,57%
Ruconest	38,46%	23,09%	9,73%
Firazyr	0,00%	39,97%	74,70%

Wyniki BIA w postaci zmiany inkrementalnej wyniosą (zaktualizowano koszt Ruconet):

	Płatnik publiczny z RSS	Pacjent	Płatnik publiczny bez RSS
Rok 2015	-123 810 zł	-943 zł	-74 315 zł
Rok 2016	-265 295 zł	-2 020 zł	-159 235 zł

Oszczędności wynikające z realizacji scenariusz nowego w miejsce istniejącego, uzyskane w przypadku zmiany relacji sprzedaży Berinert i Ruconest, są większe niż w przypadku analizy podstawowej. Im wyższy udział Berinert w odniesieniu do Ruconest, tym większe będą oszczędności uzyskane w ramach BIA, ponieważ Berinert jest technologią droższą.

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

<sup>6</sup> 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.

**c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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