



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:	AOTM-OT-4351-2/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Opsumit (macytentan) , 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., kod EAN 7640111931133, stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego macytentanem w terapii skojarzonej (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”

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:

Ewa Solarska

Dotyczy wniosku/ów będącego/y przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: **Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opsumit (macytentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., kod EAN 7640111931133, stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego macytentanem w terapii skojarzonej (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”**

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

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

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 pożyciu~~⁵:

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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 członkiem zarządu oraz pozostaję w stosunku pracy ze spółką Actelion Pharma Polska Sp. z o.o. będącą wnioskodawcą w niniejszej sprawie.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 20.03.2015..... 

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Analiza weryfikacyjna Str. 9, 13, 24, 25, 89	W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Opsumit® podano nieprawidłowy kod EAN dla produktu Opsumit®. Prawidłowy kod EAN to: 7640111931133.
Rozdział 3.1.2 AWA Tabela 12 str. 38 oraz Uwagi Ogólne	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi analityków „W Polskiej praktyce klinicznej, po nieskuteczności poprzedniej terapii u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) w III klasie czynnościowej wg WHO, można zastosować preparaty finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w terapii II rzutu tj.: bosentan, iloprost, treprostinil, iloprost + sildenafil, ambrisentan. Jednocześnie należy podkreślić, że od dnia 1 marca 2015 roku, równoległe do powyższego programu lekowego, leczenie TNP finansowane jest również w ramach programu: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, w którym finansowana jest terapia epoprostenolem oraz sildenafilem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z inną substancją czynną m.in. u pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO lub u których monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna. W związku z powyższym, w opinii Agencji, jako alternatywne technologie medyczne dla macytentanu we wnioskowanym wskazaniu należy rozważyć następujące klasy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ERA + PDE-5i - ambrisentan + sildenafil/bosentan + sildenafil; • PDE-5i + prostanoidy - sildenafil + iloprost stosowane w II rzucie leczenia w ramach aktualnie finansowanych programów lekowych u pacjentów z PAH.” <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT: Wnioskodawca nadal podtrzymuje swoje stanowisko, iż na dzień złożenia wniosku jedynym stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, a co ważniejsze w pełni refundowanym komparatorem dla wnioskowanej technologii medycznej tj. macytentan + sildenafil [MAC + SIL] było i jest refundowane w ramach programu lekowego [PL] leczenie skojarzone iloprost + sildenafil [ILO + SIL]. Agencja przychyliła się, iż wybór ten jest zgodny z Minimalnymi Wymaganiami oraz wytycznymi leczenia TNP w Polsce. Dalej Agencja podaje, iż w praktyce klinicznej (Program Lekowy aktualny na dzień złożenia wniosku) po niepowodzeniu poprzedniej terapii u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO można zastosować następujące leki: bosentan [BOS], ambrisentan [AMB], treprostinil [TREP] (podawane jako monoterapia) oraz leczenie skojarzone ILO + SIL. Dalej Agencja podkreśla, iż z dniem 01.03.2015 roku równoległe do powyższego PL leczenie TNP finansowane jest również w ramach PL, w którym finansowana jest terapia epoprostenolem oraz sildenafilem, gdzie ten ostatni stosowany jest zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu z inną substancją m.in. u pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO lub u chorych, u których monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach PL dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna. W związku z powyższym w opinie Agencji jako alternatywne technologie należy rozważyć: BOS + SIL, AMB + SIL, oraz wybrany przez Wnioskodawcę ILO + SIL. Jak słusznie zauważyli analitycy Agencji, cytowany nowy PL dla TNP wszedł w życie z dniem 01.03.2015 roku, podczas gdy Wniosek wraz z kompletem</p>

	<p>dokumentów został przekazany złożony do MZ dnia 30.09.2014 roku.</p> <p>Biorąc pod uwagę niespełna sześciomiesięczną różnicę czasową pomiędzy dniem wpłynięcia dokumentów do AOTMiT a wejściem w życie PL dla TNP Wnioskodawca nie uznaje, aby dodatkowe dwa wspomniane wyżej komparatory tj. BOS + SIL oraz AMB + SIL w jakikolwiek sposób podważały poprawność i wiarygodność analizy.</p> <p>Ponadto jako argument za uwzględnieniem dwóch wymienionych komparatorów Agencja powołuje się na opinie ekspertów, którzy w opinii Agencji obok ILO + SIL popierają wybór BOS + SIL oraz AMB + SIL jako technologie, które w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez MAC + SIL. Owszem eksperci wskazują, iż macytentan może zastąpić BOS + SIL, jednakże podają również, iż BOS podawany jest w ramach PL, podczas gdy SIL pacjent dokupuje sobie sam. W świetle wytycznych i MW nie spełnia on na dzień złożenia wniosku definicji komparatora w kategorii leczenie w pełni refundowane przez NFZ. Jeśli chodzi o drugi rozważany komparator - AMB + SIL: po pierwsze analogicznie jak w poprzednim przypadku terapia AMB+SIL nie była w pełni refundowana przez NFZ w dniu składania przez Wnioskodawcę Wniosku; po drugie należy podkreślić, iż dwóch ekspertów podało, iż pacjentów leczonych ambrisentanem jest niewielu, dlatego też biorąc pod uwagę marginalny udział AMB w leczeniu TNP nie spełnia on kryteriów, o których mowa w wytycznych AOTMiT – najczęściej stosowany.</p> <p>Podsumowując, Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko i argumenty przesłane w odpowiedzi na Minimalne Wymagania z dnia 09.02.2015 roku, że jedynym zasadnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji MAC + SIL jest ILO + SIL.</p> <p>Co ważne sami Eksperci bardzo wyraźnie podkreślają, iż w leczeniu TNP brak jest badań <i>head-to-head</i> porównujących skuteczność różnych leków stosowanych w tej jednostce chorobowej. Ponadto w opinii prof. P. Podolec zamieszczonej w AWA „Macytentan podobnie jak bosentan i ambrisentan należy do grupy antagonistów receptora endoteliny. <u>Trudno jest jednak w sposób bezpośredni porównywać macytentan z pozostałymi lekami z tej grupy z uwagi na fakt, że jedynie macytentan wpływa na twarde punkty końcowe jak chorobowość i śmiertelność w grupie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Pozostałe leki poprawiają jedynie wydolność fizyczną, co przejawia się wydłużeniem dystansu w teście 6 minutowego marszu.</u>” Ważne jest że pozbawiony on jest typowej dla antagonistów receptora endoteliny hepatotoksyczności.”</p> <p>Bazując na informacjach dotyczących dostępnych dowodów naukowych dla leków stosowanych w leczeniu TNP przedstawionych w dokumencie <i>Galie 2013</i> [6] brak jest badań w leczeniu skojarzonym dla ambrisentanu (dostępne są jedynie dwa badania ARIES1 [2] oraz ARIES 2 [2], jednakże w żadnym z badań chorzy nie otrzymywali leków z grupy PDE-5 (SIL, TAD)).</p> <p>Analizując dowody naukowe dla bosentanu zidentyfikowano jedno badanie EARLY [3], gdzie chorzy obok BOS przyjmowali również SIL, jednakże czas trwania badania wynosił 24 tygodnie a oceniane w ramach pracy punkty końcowe skupiały się głównie na ocenie surogatów (np. zmiana dystansu pokonywanego w ramach 6 minutowego marszu).</p> <p>Dlatego też bazując na dostępnych danych w ramach AKL porównanie MAC + SIL z proponowanymi przez AOTMiT komparatorami byłoby technicznie niemożliwe.</p>
<p>Rozdział 3.2.1.3 str. 41</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi analityków „Pomimo zbliżonej metodologii badań SERAPHIN i Ghofrani 2002, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na rozbieżności w sposobie dawkowania, czasie trwania badania oraz ocenianych punktach końcowych. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie Wnioskodawcy zdecydowano się przedstawić wyniki jedyne badania oceniającego efekty leczenia macytentanem w analizowanej populacji -SERAPHIN.”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT</p>

	<p>W opinii Wnioskodawcy Agencja uznaje poprawność w zakresie odstąpienia od przeprowadzenia porównania pośredniego, w przeciwnym wypadku spodziewano by się obliczeń własnych Agencji.</p>
<p>Rozdział 3.2.1.3. Tabela 14 str. 44</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi analityków „W charakterystyce badania SERAPHIN, autorzy AKL błędnie określili rodzaj hipotezy badawczej jako <i>event driven</i> co odnosi się do metodyki prowadzenia badania „metodą zdarzeniową”. W publikacji głównej badania SERAPHIN (Pulido 2013), nie wskazano podejścia badacza do testowanej hipotezy.”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Wnioskodawca przyznaje, iż dopuścił się niedopatrzenia określając testowaną hipotezę jako <i>event driven</i>, jednakże nie może zgodzić się z sugestią jakoby badanie SERAPHIN nie miało jej określonej. W pracy Pulido 2013 [protokół], która przedstawia wyniki badania, autorzy podali, iż testowano hipotezę <i>superiority</i>.</p>
<p>Rozdział 3.2.1.4. Ograniczenia analityków Agencji str. 47</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi analityków „W analizie klinicznej zaprezentowano wyniki jedyne badania dla macytentanu tj. badania SERAPHIN, które według Wnioskodawcy oraz autorów badania jest „pierwszym opublikowanym w literaturze naukowej badaniem oceniającym wpływ leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego tj. śmiertelność i chorobowość”. Należy jednak podkreślić, że skuteczność macytentanu oceniono na podstawie złożonego punktu końcowego, łączącego punkty końcowe o różnej istotności klinicznej (pogorszenie TNP, rozpoczęcie leczenia prostanoidami, przeszczep płuc lub zgon bez względu na przyczynę) w porównaniu z placebo. Wyniki oparte są przede wszystkim na redukcji epizodów pogorszenia TNP, natomiast nie zaobserwowano istotnej różnicy w śmiertelności. Powyższe ograniczenie wskazane zostało również w rekomendacji refundacyjnej HAS 2014. Według FDA, w przypadku złożonych punktów końcowych, wnioski nie powinny być wyciągane w przypadku rozbieżności w efekcie terapeutycznym między mniej a bardziej istotnymi składowymi punktów końcowych.”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Wnioskodawca zwraca uwagę analitykom Agencji aby w przypadku powoływania się na dokumenty inne niż zawarte w komplecie analiz dołączonych do Wniosku przytaczali również referencję. Wnioskodawca przypuszcza, iż analitycy powołali się na następujący dokument FDA [1]. W pracy tej napisano - cytuję, „Success” should not be concluded if driven by a less meaningful component, if there is evidence of a therapeutic disadvantage on a more meaningful component” co oznacza, iż nie powinno się wyciągać wniosków w przypadku gdy osiągnięty „sukces” dla ocenianej interwencji zawdzięcza się poprzez wykazanie różnic istotnych statystycznie dla mniej istotnych klinicznie składowych danego punktu końcowego, w przypadku gdy dla bardziej istotnych klinicznie składowych danego punktu końcowego uzyskana różnica wskazuje na korzyść komparatora. W badaniu SERAPHIN ocenianym złożonym punktem końcowym był czas do wystąpienia chorobowości lub zgonu. Biorąc pod uwagę wyniki badania SERAPHIN warunek wspomniany przez FDA nie zachodzi (dla żadnego ze składowych punktów końcowych nie wykazano aby wyniki były niekorzystne dla ramienia macytentanu). Jak już wcześniej wspomniano SERAPHIN jest badaniem unikatowym ze względu na fakt, iż w tej próbie klinicznej do oceny skuteczności macytentanu użyto istotnych klinicznie punktów końcowych, które w rzeczywistości odzwierciedlają przebieg choroby tj. chorobowości i umieralności. Wybór składowych dla złożonego punktu końcowego w badaniu SERAPHIN jest zgodny z zaleceniami zarówno EMA a także DanaPoint z 2008. (szczegółowe informacje przedstawiono do wyłącznej wiadomości AOTMiT w niepodlegającym publikacji dokumencie <i>Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Version, 28th March, 2014</i>, tabela 3.2)</p>

Ponadto w opinii Wnioskodawcy takie jednostronne spojrzenie na daną technologię medyczną jest naganne. Z przeprowadzonej analizy dokumentów refundacyjnych innych produktów leczniczych starających się o refundacje analogiczna sytuacja miała miejsce dla produktu leczniczego Eliquis (apiksaban) [4,5] (wskazanie migotanie przedsionków), gdzie I rzędowym punktem końcowym w badaniu był złożony punkt końcowy, na który składały się: wystąpienie udaru lub zatorowości układowej. Podobnie jak w przypadku Opsumit istotne statystycznie różnice wykazano na korzyść złożonego punktu końcowego, podczas gdy dla zatorowości układowej nie. Zarówno na etapie AWA jak i w stanowisku SRP nie znalazł się komentarz dotyczący ograniczeń wyników z tego powodu.

Komentarz AOTMiT:

Uwagi analityków

„Wyniki uzyskane na podstawie badania SERAPHIN należy interpretować z ostrożnością, ze względu na rozbieżności dotyczące definicji populacji w badaniu i populacji docelowej. Do badania SERAPHIN włączano m.in. pacjentów ≥ 12 r.ż. z tętniczym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii (o podłożu idiopatycznym, wrodzonym związanym z chorobami tkanki łącznej, wodzoną wadą serca, w przebiegu infekcji wirusem HIV oraz wywołanym przez leki lub toksyny), będących w II-IV klasie FC-WHO. Populacja wnioskowana obejmuje natomiast dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym będących w III klasie czynnościowej wg WHO, po niepowodzeniu leczenia początkowego. W publikacji Pulido 2013, wyniki badania zostały przedstawione zbiorczo dla wszystkich subpopulacji, bez możliwości wyodrębnienia wyników dla populacji wnioskowanej.”

Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT

Kryterium włączenia niekoniecznie odzwierciedla rzeczywistą cechę populacji pacjentów włączonych do badania, tak jest również w tym przypadku. Analizując dane wyjściowe populacji tj. średni wiek pacjentów w momencie włączenia do badania (**45,6 lat**) oraz miarę rozrzutu (**SD: 16,13**) oczywistym jest, iż zdecydowana większość pacjentów włączonych to dorośli.

Zgodnie z informacjami stanowiącymi materiały dodatkowe do badania SERAPHIN (znajdujące się na stronie *clinicaltrials.gov*) odsetek pacjentów biorących udział w próbie klinicznej w wieku od 12 do 18 r.ż. wynosi 2,7% [7], z tego powodu podniesione przez analityków Agencji ograniczenie jest bezzasadne.

Komentarz AOTMiT:

Uwagi analityków

„Analiza skuteczności klinicznej oparta jest na wynikach badania SERAPHIN dla wyodrębnionej populacji pacjentów stosujących wyłącznie leczenie skojarzone MAC + SIL vs PLC + SIL. Powyższe wyniki pochodzą z nieopublikowanych materiałów Wnioskodawcy, a zatem niemożliwe jest dokonanie ich weryfikacji. W głównej publikacji dla badania SERAPHIN (Pulido 2013), wyniki analizy skuteczności przedstawiono łącznie dla monoterapii oraz terapii skojarzonej macytentanu w porównaniu z placebo (MAC \pm SIL vs PLC \pm SIL).”

Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT

Wnioskodawca udostępnił do wyłącznej wiadomości AOTMiT dane pochodzące z materiałów poufnych znajdujące się w niepodlegającym publikacji dokumencie „Global Value Dossier for OPSUMIT[®] (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Version, 28th March, 2014,) w których zamieszczono wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów przyjmujących jedynie leczenie skojarzone, tak więc weryfikacja poprawności danych przedstawionych w AKL staje się możliwa.

Komentarz AOTMiT:

Uwagi analityków

„Dostępne dane kliniczne dla badania SERAPHIN, nie umożliwiają ponadto zweryfikowania średniego dawkowania dla sildenafilu. Autorzy badania zamieścili informację, iż specyfika farmakoterapii dodatkowej w badaniu różniła się w poszczególnych krajach, w związku z czym założenie przez wnioskodawcę

	<p>dawkowania sildenafilu na podstawie ChPL Revatio jako dawkowania stosowanego w badaniu, cechuje się niepewnością.”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Wnioskodawca udostępnił do wyłącznej wiadomości AOTMiT dane pochodzące z materiałów poufnych znajdujące się w niepodlegającym publikacji dokumencie :<i>Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Version, 28th March, 2014,</i>) tak więc weryfikacja poprawności danych przedstawionych w AKL staje się możliwa.</p> <p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi analityków „Wyniki dla badania SERAPHIN zostały opublikowane w pełnotekstowej publikacji Pulido 2013, która nie została uwzględniona w spisie bibliograficznym niniejszej analizy, pomimo wskazania jej przez Wnioskodawcę jako główne źródło danych klinicznych. Odnośnik dotyczący powyższej publikacji błędnie przypisano do publikacji: T.Pulido, L.J.Rubin, and G.Simonneau. "Macitentan and pulmonary arterial hypertension." <i>N.Engl.J.Med.</i> 370, no. 1(January 2014):82-83.”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Wnioskodawca podając źródło do wyniki do badania SERAPHIN omyłkowo odniósł się do komentarza do pracy Pulido 2013, jednakże niniejsza praca jest dostępna online (protokół badania, publikacja główna wraz z wynikami oraz analizy dodatkowe).</p> <p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi analityków „Ponad 60% pacjentów w grupie eksperymentalnej i kontrolnej w badaniu SERAPHIN otrzymywało w momencie włączenia do badania leczenie farmakologiczne inhibitorami fosfodiesterazy typu 5, do której, zgodnie z procedurą badania, dołączono terapię macitentanem. W publikacji pełnotekstowej Pulido 2013, nie wskazano odsetka pacjentów, jaki w tej grupie stanowili pacjenci otrzymujący sildenafil, gdyż leczenie dodatkowe nie stanowiło przedmiotu kontroli w badaniu. Dane przedstawione przez Wnioskodawcę, dotyczące odsetka chorych przyjmujących sildenafil wśród stosujących leczenie podstawowe, pochodzą z nieopublikowanego protokołu badawczego dla badania SERAPHIN.”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Wnioskodawca udostępnił do wyłącznej wiadomości AOTMiT dane pochodzące z materiałów poufnych znajdujące się w niepodlegającym publikacji dokumencie :<i>Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Version, 28th March, 2014,</i>) tak więc weryfikacja poprawności danych przedstawionych w AKL staje się możliwa.</p>
<p>Rozdział 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy Str. 60, 61 a także str. 63/64 (Ograniczenia)</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „... brak jest możliwości zweryfikowania danych dla wnioskowanego schematu MAC+SIL w oparciu o jedyną pełnotekstową publikację Paulido 2013 dot. badania SERAPHIN”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT W modelu oprócz publikacji Pulido 2013 wykorzystano również dane zawarte w poufnym, udostępnionym do wyłącznej wiadomości AOTMiT dokumencie <i>Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Version, 28th March, 2014.</i> Wnioskodawca udostępni AOTMiT wymieniony dokument.</p>
<p>Rozdział 4.3. Ocena metodyki analizy</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? „TAK/NIE” „ W modelu wykorzystano dane ograniczone do subpopulacji pacjentów będących w III lub IV</p>

<p>ekonomicznej wnioskodawcy Str. 61</p>	<p><i>klasie czynnościowej według WHO-FC (...) W związku z czym 4% pacjentów nie odpowiadało kryteriom włączenia do (...) programu”</i></p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Biorąc pod uwagę, iż jedynie 4% chorych z rozpatrywanej subpopulacji znajduje się w IV klasie czynnościowej według WHO-FC, podniesione przez AOTMiT ograniczenie jest bezzasadne.</p>
<p>Rozdział 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy Str. 61; Ograniczenia str. 64</p>	<p><i>Komentarz AOTMiT:</i> Uwagi pracowników AOTMiT: <i>„Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?” „NIE” „(...) w analizie ekonomicznej przyjęto dane dotyczące skuteczności dla macytentanu stosowanego w leczeniu skojarzonym jak i monoterapii czyli niezgodnie z schematem dawkowania opisanym w zaakceptowanym przez MZ projekcie programu (...) 40% pacjentów było leczonych macytentanem w monoterapii”</i></p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Oceniana analiza jest analizą minimalizacji kosztów, zatem dane dotyczące skuteczności mają jedynie ograniczony wpływ na ostateczny wynik analizy, tj. różnicę kosztów pomiędzy interwencjami (na podstawie danych o skuteczności wyznaczono krzywą przeżycia, która odnosi się zarówno do ocenianej interwencji jak i komparatora). Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką w związku z czym charakteryzuje się niewielką liczebnością populacji chorych. Z powodów etycznych do badania klinicznego włączonych zostaje zatem jak najwięcej nowych pacjentów, o różnej charakterystyce klinicznej i terapeutycznej (stąd pacjenci stosujący monoterapię i politerapię). Należy dodać, że dane przedstawiające krzywe przeżycia dla rozpatrywanego punktu końcowego w podziale na grupę stosującą macytentan w skojarzeniu oraz w monoterapii (36,4%) zostały przedstawione do wyłącznej wiadomości AOTMiT w poufnym dokumencie <i>Global Value Dossier for OPSUMIT® (macytentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Version, 28th March, 2014</i>, jednakże dla całej populacji pacjentów włączonych do badania (grupy WHO-FC II-IV). Ponieważ w analizie minimalizacji kosztów, zgodnie z kryterium włączenia do programu lekowego, wykorzystano wyniki przedstawione dla grupy leczonej macytentanem ograniczone do subpopulacji pacjentów będących w III (96% pacjentów) lub IV klasie czynnościowej według WHO-FC, zatem uwzględnienie danych dla grupy z terapią skojarzoną (obejmujących również chorych w II klasie czynnościowej WHO) nie było możliwe.</p>
<p>Rozdział 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy Str. 61</p>	<p><i>Komentarz AOTMiT:</i> Uwagi pracowników AOTMiT: <i>„Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?” „TAK/NIE” „(...) należałoby uwzględnić jako dodatkowy komparator ambisentan i bosentan”</i></p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Patrz wyjaśnienie do komentarza AOTMiT zamieszczonego w Rozdziale 3.1.2 Analizy weryfikacyjnej (Tabela 12 oraz Uwagi ogólne). [komentarze do uwag AOTMiT odnoszących się do analizy efektywności klinicznej]</p>
<p>Rozdział 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy Str. 62</p>	<p><i>Komentarz AOTMiT:</i> Uwagi pracowników AOTMiT: <i>„Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?” „NIE” „Wnioskodawca uwzględnił tylko perspektywę płatnika. Zgodnie z informacją uzyskaną od ekspertów klinicznych (...) część pacjentów stosujących bosentan i ambrisentan ponosi dodatkowe koszty zakupu sildenafilu. W związku z powyższym należałoby uwzględnić perspektywę pacjenta.”</i></p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT W ocenianej analizie minimalizacji kosztów komparatorem była terapia skojarzona iloprost+sildenafil, nie rozpatrywano leczenia bosentanem ani ambrisentanem. W związku z powyższym uwaga AOTMiT jest bezprzedmiotowa, a wynik oceny analizy ekonomicznej nieuzasadniony.</p>

<p>Rozdział 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy Str. 62</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (...) zostały wykazane w analizie klinicznej?” „NIE” „W analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów potwierdzających przyjęte założenie o braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Zgodnie z opisem przedstawionym w analizie minimalizacji kosztów (str 11, 14-15): „Analiza efektywności klinicznej wykazała iż ze względu na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami klinicznymi dla MAC+SIL i ILO+SIL nie istnieje możliwość porównania efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem technologii wnioskowanej i opcjonalnej, co oznacza brak dowodów na występowanie różnic w wynikach zdrowotnych interwencji i komparatora. (...) Ponieważ brak dowodów naukowych wskazujących na istotne różnice w efektywności klinicznej rozpatrywanych opcji terapeutycznych, <u>interwencje te są jednakowo rekomendowane do stosowania przez aktualne międzynarodowe wytyczne postępowania w leczeniu TNP (Galie 2013)</u>, dlatego zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych jako wynik analizy przedstawiono różnicę pomiędzy kosztami obu technologii. (...). Biorąc pod uwagę ograniczenia spowodowane jakością dostępnych dowodów klinicznych, (...) ocenę opłacalności stosowania duoterapii macytentan + sildenafil (...) przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów. Jest to najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamienych różnic dotyczących efektów porównywanych interwencji.”</p> <p>Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości rozpatrywanej interwencji nad interwencją opcjonalną analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowania ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej, a także kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt interwencji nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt komparatora. Analiza ekonomiczna zawiera powyższe kalkulacje, spełnia zatem warunki wymienione w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.</p>
<p>Rozdział 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy Str. 63</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przedstawiony?” „NIE” „Przedstawiono wyszukiwanie jedynie dla bazy PUBMED”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Przeegląd systematyczny użyteczności został przeprowadzony w bazach PUBMED oraz <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> (Analiza minimalizacji kosztów, tabela 30 oraz rysunek 8). Baza <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> jest wymieniona przez Wytyczne AOTM w rozdziale odnoszącym się do wyboru zestawu użyteczności („ (...) należy dokonać przeglądu bazy <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> (...)). Komentarz AOTMiT oraz wynik oceny analizy ekonomicznej są zatem niezgodne ze stanem faktycznym (zawartością analizy ekonomicznej).</p>
<p>Rozdział 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy Str. 63</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Ograniczenia: Ze względu na drogę podania treprostynilu (...) wydaje się, że rozliczenie kosztów podania na początku terapii w formie – „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” jest nie wystarczające</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AOTMiT nie przedstawiło dowodów na potwierdzenie powyższej tezy. 2. Koszt treprostynilu jest kosztem nieróżniącym i nie ma wpływu na wynik analizy minimalizacji kosztów (tj. różnicę kosztów interwencja vs

	komparator).
Rozdział 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, Ograniczenia według AOTMiT, str. 69	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „W analizie nie uwzględniono alternatywnego rzeczywistego kosztu komparatora (treprostynilu) (...) na podstawie danych DGL (...)”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Zgodnie z <i>Ustawą o refundacji</i> wykazy refundowanych leków wraz z ich cenami ogłasza minister właściwy do spraw zdrowia w drodze obwieszczenia (art. 37). Obwieszczenia MZ są więc jedynym oficjalnym źródłem danych odnośnie cen, limitów czy poziomu odpłatności za leki, które należy uwzględnić w analizie wpływu na budżet. Cen jednostkowych substancji uzyskanych na podstawie raportów DGL NFZ nie należy traktować jako równorzędnych z cenami podawanymi przez Obwieszczenia MZ, ponieważ uwzględniają one niejawne mechanizmy cenowe, które dodatkowo mogą zmieniać się w czasie (porozumienia o podziale ryzyka, rabaty otrzymywane przez szpital przy zakupie substancji czynnych itp.).</p>
Rozdział 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, Ograniczenia według AOTMiT, str. 69	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Założenie wnioskodawcy dotyczące przejęcia części udziałów treprostynilu w rynku przez terapie skojarzoną (...) staje się niezasadne”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT W analizie wpływu na budżet prognozując obszary możliwego przejęcia udziałów rynkowych przez duoterapię MAC+SIL korzystano między innymi z aktualnych wytycznych klinicznych (Galie 2013 [6]), zgodnie z którymi po niepowodzeniu terapii I rzutu TNP (jeśli odpowiedź kliniczna nie jest uważana za wystarczającą) w II rzucie powinno zostać zastosowane leczenie skojarzone. Treprostynil zgodnie z zapisami programu lekowego na dzień złożenia wniosku stosowany był w leczeniu II rzutu TNP w monoterapii, zatem zasadny wydawał się wniosek, że część pacjentów stosujących treprostynil, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi może zakończyć terapię tą substancją i przejść na stosowanie terapii skojarzonej MAC+SIL.</p>
Rozdział 5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, str. 69, 70	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany lek zostały dobrze uzasadnione?” „TAK/NIE” „(...) Jednakże powołując się na aktualne dane NFZ oszacowano alternatywną liczbę populacji pacjentów (...) w ramach PL”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Zgodnie z opiniami AOTMiT odnoszącymi się do oszacowania liczebności pacjentów i znajdującymi się w rozpatrywanej analizie weryfikacyjnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ „Powyższe założenia zostały dobrze uzasadnione” (str. 70), ▪ „(...) alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ, należy uznać za wariant maksymalny analizy” (str. 76). <p>Zatem niewłaściwa jest ocena uzasadnienia założeń dotyczących liczebności populacji pacjentów jako wątpliwego („TAK/NIE”) zamiast oceny pozytywnej „TAK” (przyjęto dobre uzasadnienie).</p>
Rozdział 5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, str. 70	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (...) i innych uwzględnionych świadczeń (...) są zgodne ze stanem faktycznym?” „NIE”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Ocena metodyki analizy zaprezentowana przez AOTMiT (negatywna) jest niezgodna</p>

	<p>z zawartością analizy wpływu na budżet. Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku. Warunek ten został spełniony, bowiem ceny leków zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r, a wyceny punktowe świadczeń medycznych z obowiązujących we wrześniu 2014 zarządzeń Prezesa NFZ. Wniosek został złożony dnia 30.09.2014.</p>
<p>Rozdział 5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, str. 71</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?” „NIE” „Wnioskodawca oszacował, że wielkość refundacji (...) osiągnie 18% (...). Brak uzasadnienia dotyczącego tego podejścia w analizie wnioskodawcy”.</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Prognozowaną wielkość udziałów po wprowadzeniu programu z zastosowaniem macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oszacowano na podstawie przesłanek o sprzedaży leku w innych krajach UE będących w posiadaniu Wnioskodawcy a także dotychczasowe doświadczenie na rynku polskim.</p> <p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „(...) założenie wnioskodawcy dotyczące przejęcia części udziałów treprostynilu i iloprostu w rynku (...) staje się niezasadne.”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Komentarz do uwagi o przejęciu udziałów treprostynilu znajduje się w odpowiedzi na uwagę zawartą w Rozdziale 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, Ograniczenia według AOTMiT, str. 69. W treści komentarza AOTMiT nie przedstawiono argumentów przemawiających za brakiem poprawności założenia dotyczącego przejęcia części udziałów iloprostu.</p>
<p>Rozdział 5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, str. 71</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?” „NIE” „W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator (...) przyjęto tylko iloprost + sildenafil”.</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT W analizie wpływu na budżet przyjęto, że terapia macytentan + sildenafil przejmie udziały dotychczas stosowanych interwencji w II rzucie leczenia TNP w ramach programu terapeutycznego (w tym substancji stosowanych zgodnie z zapisami programu w monoterapii), gdyż zasadne było założenie, że po wprowadzeniu kolejnej opcji leczenia skojarzonego w II linii nastąpi dostosowanie polskiej praktyki klinicznej do standardów wyznaczonych przez międzynarodowe wytyczne postępowania, tj. leczenia rozpatrywanej grupy pacjentów terapią skojarzoną.</p>
<p>Rozdział 5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, str. 71</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?” „NIE”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT AOTMiT nie przedstawiło uzasadnienia dla negatywnego wyniku oceny („NIE”), Zaprezentowano wyłącznie liczbę pacjentów oraz łączny koszt refundacji prognozowane w analizie wpływu na budżet w porównaniu z danymi NFZ. Wartości uzyskane na podstawie danych NFZ są zbliżone do wartości oszacowanych w analizie (patrz komentarz oceniającego str. 71). Dodatkowo AOTMiT przyznaje, iż „liczebność chorych raportowana przez NFZ prawdopodobnie uwzględnia wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym roku, w tym pacjentów wielokrotnie</p>

	<p>leczonych różnymi substancjami w obrębie jednego programu” (str. 71) oraz „alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ należy uznać za wariant maksymalny analizy” (str. 76). W świetle powyższych faktów wydanie oceny o niespójności danych z analizy wpływu na budżet z danymi NFZ jest pozbawione podstaw.</p>
<p>Rozdział 5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, str. 72</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?” „TAK/NIE” „W analizie klinicznej nie wykazano dodatkowego efektu zdrowotnego dla terapii macytentan+sildenafil w porównaniu z terapią iloprost+sildenafil.”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT W analizie klinicznej nie można było wykazać dodatkowego efektu zdrowotnego dla terapii macytentan+sildenafil w porównaniu z terapią iloprost+sildenafil, gdyż stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego MAC+SIL vs ILO+SIL. Jednakże zgodnie z wynikami badań klinicznych dodatkowy efekt zdrowotny macytentanu występuje w porównaniu do innych leków z grupy antagonistów receptora endotelinowego (ERA), takich jak bosentan czy ambrisentan (patrz kolejne akapity), w związku z czym sugestia AOTMiT, aby „rozważyć włączenie macytentanu do wspólnej grupy limitowej leków z grupy antagonistów receptora endoteliny” jest błędna. Dodatkowo należy podkreślić, że obecnie nie ma takiej grupy, gdyż substancje z grupy ERA posiadają osobne grupy limitowe (!). Informacje przedstawione poniżej (zebrane w oparciu o dokument <i>Global Value Dossier for OPSUMIT® (macytentan) in Pulmonary Arterial Hypertension</i>) znajdują się zarówno w Analizie efektywności klinicznej jak i Analizie problemu decyzyjnego będącymi częściami raportu HTA dla macytentanu: Macytentan jest innowacyjnym lekiem w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, który dzięki odpowiednim właściwościom fizykochemicznym (tj. zwiększona penetracja do tkanek umożliwiającą dostęp do receptorów endoteliny w miejscach najbardziej narażonych na uszkodzenie) pokonuje ograniczenia innych leków należących do podwójnych inhibitorów receptora endotelinowego tj. bosentan czy ambrisentan. Macytentan posiada również ulepszone właściwości wiążące (powinowactwo) dla receptora endoteliny z dużym potencjałem blokowania obu receptorów A i B oraz 15-krotnie dłuższym okresem półtrwania związania z receptorem dla endoteliny w porównaniu z bosentanem czy ambrisentanem. Efektywność kliniczna macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem została potwierdzona w pionierskim badaniu SERAPHIN, będącym jedyną dotychczas opublikowaną próbą kliniczną przeprowadzoną na dużej liczbie próbie, w której oceniano wpływ leczenia macytentanem w długim horyzoncie czasowym na wystąpienie istotnych klinicznie punktów końcowych, związanych z przebiegiem tętniczego nadciśnienia płucnego. Protokół badania SERAPHIN został opracowany zgodnie z zaleceniami wytycznych Dana Point. Dostępne dowody naukowe wskazują również, iż macytentan charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych leków z grupy antagonistów receptora endotelinowego (ERA).</p>
<p>Rozdział 5.3.2. Obliczenia własne agencji, str. 77</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> Uwagi pracowników AOTMiT: „(...) stwierdzono, że w Polsce refundowane są trzy produkty stanowiące technologię alternatywną dla preparatu Veletri (...)”</p> <p>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT Powyższe zdanie sugeruje, że interwencją rozpatrywaną w analizie wpływu na budżet był preparat Veletri, co nie jest prawdą, ponieważ w analizie tej nie rozpatrywano kosztów oraz udziałów w rynku preparatu Veletri.</p>

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

1. FDA Composite endpoints <http://www.fda.gov/downloads/Training/ClinicalInvestigatorTrainingCourse/UCM283378.pdf>

2. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–9.
3. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371: 2093–100.
4. AWA Eliquis
(http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/AWA/120_AWA_4350_11_Eliquis_migotanie_przedsiokow_2013.07.26.pdf)
5. RK Eliquis (http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/REK/RP_98_2013_Eliquis.pdf)
6. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
7. Protokół do badania SERAPHIN – NCT00660179
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00660179?term=macitentan&rank=19>

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* (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.

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.)

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.