

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4350-16/2015
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Voriconazol Polpharma (Voriconazolium) , 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt., kod EAN 5909991063177 we wskazaniach: <ol style="list-style-type: none">1) inwazyjna aspergiloza,2) kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii,3) ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym <i>C. krusei</i>),4) ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i>

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:

Barbara MisiewiczJagielak

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

Wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku **Voriconazol Polpharma (Voriconazolium)**, 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt., kod EAN 5909991063177

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 pożyciu⁵:

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.

*Ja, Barbara Misiewicz-Jagielak, niniejszym oświadczam, iż na podstawie udzielonego pełnomocnictwa reprezentuję firmę ZF Polpharma, która jest podmiotem odpowiedzialnym dla leku **Voriconazol Polpharma (Voriconazolium)**, 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt., kod EAN 5909991063177. Równocześnie na podstawie umowy o pracę wykonuję zajęcie zarobkowe dla Grupy Polpharma, w której skład wchodzi ZF Polpharma S.A. i która na mocy umowy zajmuje się dystrybucją leku Voriconazol Polpharma.*

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

DYREKTOR
d/s Strategii Cenowej i Refundacji

Barbara Misiewicz-Jagielak

⁵ niepotrzebne skreślić

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwagi ogólne	<ul style="list-style-type: none"> <p>▪ W analizie weryfikacyjnej przedłożonej przez Agencję odnaleziono fragment tekstu nieodnoszący się do rozpatrywanego wniosku refundacyjnego. Poniżej tekst z AWA:</p> <p><u>„Badania oceniające bezpieczeństwo paliwizumabu.</u> <i>W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wskazał 3 publikacje, analizujące bezpieczeństwo paliwizumabu w profilaktyce chorób wywołanych infekcją RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD” (AWA str. 50).</i></p> <p>Powyższy akapit nie dotyczy weryfikowanej analizy, a innego leku tj. paliwizumabu.</p> <p>▪ Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanego leku tj. worykonazolu nad refundowanymi technologiami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, a zatem nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.</p> <p>Analitycy Agencji przytaczają, iż „nie wykazano skuteczności VOR na AMFB/FLU”, co nie jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji. W art. 13 ust. 3 jest, bowiem mowa „o randomizowanych badaniach klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi”. Nie ma mowy o wykazaniu wyższości w ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych czy punktów końcowych związanych ze skutecznością. Co więcej wykazanie wyższości w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, dla których nie została sformułowana hipoteza badawcza dowodzi siły uzyskanego efektu. Pełne uzasadnienie przedstawiono poniżej.</p> <p>▪ Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt. 1 Rozporządzenia).</p> <p>Analitycy Agencji w AWA (opis PICO) wskazują, że „populacja wskazana w analizie Wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym”. Autorzy analizy Wnioskodawcy mają świadomość niejasnego przedstawienia konstrukcji kryteriów selekcji (jak zauważyli Analitycy Agencji), nie może to być jednak zarzut o niespełnieniu minimalnych wymagań względem populacji docelowej.</p> <p>Ponadto autorzy analizy Wnioskodawcy w ramach dodatkowych kalkulacji do BIA uwzględnili dane dla wskazań: ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candidia oraz ciężkie</p>

	<p>zakażenia grzybicze wywołane <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wnioskodawca przedstawił wszystkie dane, do których uzupełnienia został wezwany, o ile zachodziły okoliczności zobowiązujące Wnioskodawcę do ich przedstawienia.
<p>Rozdział 3.3.1.2, str. 32 (Uwaga Analityków Agencji)</p>	<p>„Kryteria włączenia dla publikacji w zakresie populacji nie uwzględniają wskazań „ciężkie oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>) oraz „pacjenci z ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> Wnioskodawca uzasadnia, że zawęził populację w stosunku do wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Voriconazol Polpharma z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych dla wskazań. Według Agencji omawiane wskazania powinny być uwzględnione w kryteriach włączenia dla populacji, a brak wystarczających dowodów naukowych dla wskazań powinien wynikać ze spełnienia kryteriów wykluczenia dla tego typu badań. Taka konstrukcja kryteriów selekcji pozwala na logiczne wnioskowanie, że przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych zawiera wszystkie 4 wskazania rejestracyjne.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>W AWA (tabela 9. str. 31) Analitycy Agencji w kolumnie „uwagi oceniającego” określili, iż populacja wskazana w analizie Wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym. (populacja z inwazyjną aspergilozą powyżej 2 r.ż, pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenią, powyżej 2 r.ż.). Zatem analitycy AOTMiT nie odnieśli się do 2 pozostałych wskazań. Można stwierdzić, więc, że przyjęte założenie w analizie Wnioskodawcy: (APD rozdział 5.1. str. 9) „Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji dla wskazań: ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne <i>Candida</i>, w tym <i>C.krusei</i> oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i>, autorzy raportu zdecydowali na zastosowanie zawężenia populacji docelowej do wskazań: inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenią.” dla analityków Agencji jest zasadne.</p> <p>Jedyną uwagą analityków AOTMiT była nieprawidłowo przedstawiona konstrukcja kryteriów selekcji.</p> <p><u>Zdaniem analityków przygotowujących analizę dla Wnioskodawcy przedstawiona przez Analityków AOTMiT uwaga odnośnie konstrukcji kryteriów selekcji jest słuszna. Ponadto, zaprezentowane przez Analityków Agencji rozwiązanie powinno zostać uwzględnione w AKL.</u></p> <p>Zatem fakt uznawania, iż AKL nie spełnia minimalnych wymagań w zakresie kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym (AWA, rozdział 2.1, str. 9.), stoi</p>

	<p>w sprzeczności z opinią Analityków Agencji przedstawioną w dalszej części dokumentu (AWA, tabela 9, str. 31): <u>„populacja wskazana w analizie Wnioskodawcy jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym”</u>.</p>
<p>Rozdział 3.3.2, str. 40 (Uwaga Analityków Agencji)</p>	<p>„Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie głównej wyników badania: Wingard JR, Ribaud P, Schlamm HT, Herbrecht R. <i>Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. Cancer. 2008 May 15;112(10):2309-12.</i> „Badanie Wingard 2008 zawiera analizę statystyczną różnic między VOR i AMFB oraz opiera się na danych z badania Herbrecht 2002, dlatego zdaniem Agencji, powinno być uwzględnione w ramach próby GCA”.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Słuszne jest stwierdzenie Analityków Agencji, iż publikacja <i>Wingard 2008</i> opiera się na danych z badania <i>Herbrecht 2002</i>, przy czym sami podkreślają iż, Wnioskodawca przedstawił analogiczne wyniki dotyczące zgonów z publikacji <i>Herbrecht 2002, Herbrecht 2015</i>.</p> <p>Autorzy AKL zgadzają się z Analitykami Agencji, iż w publikacji <i>Wingard 2008</i> rzeczywiście zawarto dane odnośnie omawianego punktu końcowego przy czym zaprezentowano wyłącznie już obliczoną przez autorów badania różnicę istotną statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi dla omawianego punktu końcowego jakim są zgony.</p> <p>Należy jednak podkreślić, iż publikacje włączone do AKL (<i>Herbrecht 2002, Herbrecht 2015</i>) zawierały dane, które umożliwiały przeprowadzenie samodzielnej analizy statystycznej. Zatem w AKL zostały uwzględnione najlepsze dostępne dane.</p> <p><u>Jednak tak jak podkreślili Analitycy Agencji odrzucenie publikacji <i>Wingard 2008</i> przez Wnioskodawcę pozostaje bez konsekwencji do analizy głównej, czyli nie zmienia wyników analizy głównej i nie wpływa na ogólne wnioskowanie o skuteczności klinicznej worykonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą.</u></p>
<p>Rozdział 3.3.1.2, str. 32 (Uwaga Analityków Agencji)</p>	<p>„Kryteria selekcji badań pierwotnych wykluczają populację azjatycką, natomiast próba kliniczna GCS obejmuje ośrodki zlokalizowane w Azji, w tym m.in. Hong Kongu, Tajlandii, Tajwanie i Korei Południowej, co świadczy o niekonsekwencji autorów przeglądu, wykonanego na potrzeby niniejszej analizy”.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Kryteria selekcji badań pierwotnych w analizie przygotowanej dla Wnioskodawcy faktycznie wskazują na wykluczenie populacji azjatyckiej ze względu na inny metabolizm wchłaniania leków. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono wyłącznie 1 badanie we wskazaniu: kandydemia bez neutropenii (badanie GCS)</p>

	<p>spełniające kryteria włączenia do analizy. Autorzy analizy przygotowanej dla Wnioskodawcy powinni jednak doprecyzować populację zaznaczając, iż badanie GCS włącza pacjentów pochodzenia azjatyckiego, ale że stanowi jedyne źródło dowodów dla ww. wskazania w związku z czym zostanie ono przedstawione w analizie głównej. Faktycznie tak jak wskazali analitycy Agencji badanie GCS włącza pacjentów z ośrodków azjatyckich jednak należy podkreślić, iż ze 103 ośrodków tylko 13 pochodziło z regionów Azji. Zatem może to sugerować, niski odsetek pacjentów pochodzenia azjatyckiego w badaniu, co nie powinno wpłynąć na wiarygodność analizy.</p> <p>Możemy, zatem stwierdzić, iż założenia w analizie AKL dotyczące kryteriów selekcji badań pierwotnych (kryteria wykluczenia) są prawidłowo przedstawione, jedynie włączenie populacji azjatyckiej do badania GCS powinno zostać opisane w ograniczeniach analizy.</p>
<p>Rozdział 4.3-4.4, Tabela 25, str. 62-64</p>	<p>„Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? Ocena modelu wnioskodawcy „Użyteczność...”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT <u>wyboru techniki analitycznej dokonuje się w zależności od identyfikowanych i mierzonych wyników zdrowotnych.</u> W przypadku analizowanych jednostek chorobowych w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej <u>nie oceniano jakości życia pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią bez towarzyszącej neutropenią.</u> Główną miarą efektów zdrowotnych było przeżycie pacjentów oraz odpowiedź na leczenie, a zatem już na etapie analizy klinicznej można wnioskować, <u>iż zyskane lata życia powinny być uwzględnione, jako miara efektów zdrowotnych</u> w analizie ekonomicznej. Również eksperci medyczni podkreślali, że najważniejsze jest przeżycie pacjentów z zakażeniami grzybiczymi, a nie jakość ich życia. Zakażenia grzybicze dotyczą osób z obniżoną odpornością w różnych jednostkach chorobowych (pacjenci z różnymi chorobami zostali włączeni do badań klinicznych) ciężko jest, zatem jednoznacznie stwierdzić, jaki miałyby one wpływ na jakość życia chorych bez uwzględnienia jakości życia związanej z chorobą podstawową. Kalkulacja użyteczności stanów zdrowia w tym przypadku byłaby obciążona <u>bardzo dużym błędem i nie odzwierciedlałaby rzeczywistych efektów zdrowotnych w ocenianej populacji chorych.</u> Zatem nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizowanej populacji pacjentów. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami zostało przeprowadzone wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących analizowanych populacji. <u>W żadnej ze zidentyfikowanych 11 analiz nie została wykorzystana technika analiza koszty-użyteczność.</u> Autorzy tych analiz podkreślali, że z uwagi na ograniczony okres leczenia oraz ogólnie słabą kondycję zdrowotną chorych z różnymi chorobami podstawowymi prawidłową techniką analityczną jest CEA, a wynikiem ICER (nie jest zasadne uwzględnienie QALY). Biorąc pod uwagę powyższe dokonano</p>

	<p>wyboru techniki analitycznej, jaką była analiza koszty-efektywność. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami: „Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby”. <u>W analizie ekonomicznej nie uwzględniono oszacowania użyteczności stanów zdrowia, a zatem nie ma konieczności przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia.</u></p> <p>W analizie nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia, a główną miarę efektów zdrowotnych stanowiły uzyskane lata życia.</p> <p>Informacja Analityków Agencji „<i>że zostało przyjęte założenie, że pacjenci z chorobą podstawową mają użyteczność 1</i>” jest błędna i nie została zamieszczona w przedłożonej analizie.</p> <p>A tym samym analiza ekonomiczna spełnia minimalne wymagania §5 ust. 8 Rozporządzenia.</p>
<p>Rozdział 4.4, str. 63</p>	<p><i>Ocena modelu wnioskodawcy „W wyniku walidacji stwierdzono kilka błędów w modelu...”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>W analizie ekonomicznej nie uwzględniono dyskontowania, a więc wskaźnik dyskontowania zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych przyjęto w modelu na poziomie 0%. Pomyłka w implementacji nie ma, zatem wpływu na wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej, <u>a tym samym nie obniża wiarygodności modelu.</u></p> <p>Opis modelowania wraz z analizą kosztów zamieszczono na stronach 23-57. Wszystkie dane wejściowe do modelu zostały opisane oraz zestawione w formie tabelarycznej wraz z podaniem źródeł danych. A zatem stwierdzenie, że „<i>opis jest bardzo ubogi</i>” nie odzwierciedla stanu faktycznego przedłożonej analizy.</p>
<p>Rozdział 4.4, str. 63, rozdział 4.5.2 str.68</p>	<p><i>„...Nie ma natomiast możliwości przedstawienia kosztu uzyskania dodatkowego dnia życia...”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją, analiza kosztów-efektywności porównuje koszty procedur medycznych wyrażane w jednostkach monetarnych z korzyściami wyrażanymi w jednostkach naturalnych (mmHg, mmol/l, lata, dni itp.). W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii <u>w krótkim horyzoncie czasowym</u> (14 tygodniowy horyzont czasowy tj. 98 dni lub czas do zgonu, jeśli nastąpi przed dniem 98). A zatem w tym przypadku bardziej miarodajną jednostką efektu są uzyskane dni życia, a nie uzyskane lata życia. Na tej</p>

	<p>podstawie jesteśmy w stanie stwierdzić, jakiej różnicy kosztów porównywanych technologii odpowiada różnica wyniku zdrowotnego w analizowanym horyzoncie czasowym – 98 dni. <u>Autorzy przy wyborze miary efektu (przeżycie pacjentów) w analizie ekonomicznej kierowali się długością horyzontu czasowego, a nie „niewykazaniem braku opłacalności kosztowej dla wnioskowanej technologii”.</u></p> <p><u>Zarówno efekt w postaci zyskanych lat życia jak i zyskanych dni życia jest miarą określającą przeżycie pacjentów w zależności od długości ocenianego horyzontu czasowego.</u> Kalkulacja ceny progowej dla wskazania kandydemia bez towarzyszącej neutropenii przy założeniu, że koszt uzyskania dodatkowego dnia życia wynosi 119 577 PLN może budzić pewne kontrowersję, ponieważ zapisy ustawy o refundacji (art. 12 pkt. 13) nie uwzględniają sytuacji, w której bardziej miarodajną jednostką efektu są efekty inne niż zyskane lata życia.</p>
<p>Rozdział 4.4, str. 64</p>	<p><i>Ocena modelu wnioskodawcy „Dyskontowanie...”</i></p> <p>Komentarz: Autorzy analizy uzasadnili w analizie ekonomicznej (str. 13) zasadność przyjęcia braku dyskontowania w przypadku leczenia inwazyjnej aspergilozy. Biorąc pod uwagę czas trwania terapii przeciwgrzybiczej worykonazolem (leczenie krótkotrwałe, nieprzekraczające 6 miesięcy) w analizie podstawowej nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych pomimo przyjęcia dożywnotnego horyzontu czasowego. Zgodnie z zasadami dotyczącymi przygotowywania analiz ekonomicznych w przypadku technologii, których <u>stosowanie nie przekracza 1 roku nie przeprowadza się dyskontowania.</u></p> <p>Oceniana interwencja – worykonazol – jest stosowana <1 roku. A zatem nie jest zasadne przeprowadzanie dyskontowania. <u>Natomiast przyjęcie dożywnotnego horyzontu w przypadku aspergilozy jest uzasadnione biorąc pod uwagę fakt, iż dostępne publikacje wskazują, że całkowity proces leczenia (nie mylić z długością leczenia worykonazolem) może trwać do końca życia pacjenta.</u> Autorzy zidentyfikowanych analiz w horyzoncie dożywnotnym również nie uwzględniali dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych biorąc pod uwagę ogólnie przyjęte kryteria (długość leczenia ocenianą interwencją), jakimi należy się kierować uwzględniając dyskontowanie w analizach farmakoekonomicznych.</p> <p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jeśli horyzont <u>właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok</u> powinno zostać uwzględnione dyskontowanie. W analizowanym wskazaniu zasadne jest przyjęcie dożywnotnego horyzontu czasowego, jednak horyzont właściwy w przypadku ocenianej technologii nie przekracza roku.</p> <p>Zatem stwierdzenie o błędnym przyjęciu braku dyskontowania nie jest w tym przypadku właściwe.</p>

Ocena modelu wnioskodawcy „Koszty hospitalizacji...”

Komentarz:

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów medycznych w ramach odpowiedniej grupy JGP, do której są zakwalifikowani pacjenci z chorobą podstawową odbywa się leczenie przeciwgrzybicze inwazyjnej aspergilozy i kandydemii. Z tego względu trudno jest dokładnie oszacować koszt hospitalizacji pacjenta, u którego wystąpiło zakażenie grzybicze, gdyż koszt ten będzie zależny od choroby podstawowej pacjenta, a zakażenia grzybicze występują w różnych jednostkach chorobowych. Eksperti medyczni również nie potrafili jednoznacznie wskazać, do jakiej grupy zostanie zakwalifikowany pacjent z inwazyjną aspergilozą i kandydemią. Autorzy przedłożonej analizy wskazywali, że konieczne było zastosowanie pewnych założeń, na podstawie, których możliwe było skalkulowanie uśrednionych kosztów hospitalizacji pacjentów. W rzeczywistości koszt hospitalizacji będzie uzależniony od choroby podstawowej pacjenta.

Analitycy Agencji wskazują, że ich własne szacowania „są pewnym uproszczeniem i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki”.

A zatem kwestią sporną jest, który sposób kalkulacji jest bardziej prawidłowy. Analitycy Agencji piszą, że „koszty hospitalizacji zostały źle obliczone i niedoszacowane”, co wydaje się w tym przypadku nieuzasadnione. **Tak więc, podważenie wiarygodności przedstawionych obliczeń oraz sugerowanie, że model charakteryzuje się niską wiarygodnością wydaje się być bezzasadne.**

Biorąc pod uwagę długość cyklu Markowa uwzględnioną w modelu (1-tygodniowe cykle Markowa) oraz zakres długości hospitalizacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą dla różnych grup JGP (16-45 dni) przyjęto, że uśrednione koszty hospitalizacji w cyklach Markowa będą doliczane średnio co 3 cykl w modelu. Świadczenia JGP są rozliczane zgodnie z faktyczną długością pobytu, zatem naliczanie kosztów, co 3-cykl, a nie pomniejszanie kosztów w każdym cyklu jest lepszym założeniem.

Wg Analityków Agencji przyjęcie średniego kosztu hospitalizacji w cyklach Markowa oparte na wycenie JGP jest nieprawidłowe. Analitycy wskazują, „*że lepszym podejściem, choć niepozbawionym ograniczeń byłoby liczenie kosztu hospitalizacji w dalszych cyklach Markowa na podstawie wartości punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą*”. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą jest inna dla każdej grupy JGP. Analitycy Agencji nie przedstawili natomiast szczegółowych informacji, na jakiej podstawie skalkulowano wartość punktową wynoszącą 15 pkt. wykorzystaną w obliczeniach własnych Agencji. Można przypuszczać, że będzie to punktacja dla grupy JGP S21-S23. A takie szacowanie uwzględniałoby tylko jedną z chorób podstawowych, w której towarzyszą zakażenia grzybicze. **Do dyskusji**

Rozdział
4.4, str. 64-
65,

	<p>pozostaje zatem, wybór prawidłowego podejścia do sposobu kalkulacji tych kosztów. Dodatkowe wyjaśnienia zawarto w komentarzu dotyczącym BIA.</p>
<p>Rozdział 4.4, str. 65, rozdział 4.3 Tabela 25</p>	<p><i>Ocena modelu wnioskodawcy „Horyzont czasowy...”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>W analizie ekonomicznej (str. 44) przyjęto 12 tygodniowy horyzont czasowy (zgodny z okresem obserwacji pacjentów w badaniu GCA) oraz dożywotni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych (przyjęto, że 10-letni horyzont czasowy będzie odpowiadał horyzontowi dożywotniemu, ze względu na wysoką śmiertelność obserwowaną w tej grupie pacjentów). Według Analityków Agencji <u>„ekstrapolacja wyników do 10 lat lub dłużej niesie za sobą dużą niepewność”</u>, ale właśnie na ekstrapolacji wyników opiera się modelowanie przebiegu choroby w dłuższym horyzoncie. A zatem komentarz dotyczący potrzeby <u>„wydłużenia horyzontu czasowego powyżej 10 lat”</u> nie jest konsekwentny z komentarzem dotyczącym niepewności ekstrapolacji wyników.</p> <p>Informacja zawarta w AWA dotycząca <u>„skrócenia horyzontu do okresu obserwacji badania”</u> wydaje się być bezpodstawna. Wyniki dla krótkiego horyzontu czasowego wynoszącego 12 tygodni zostały przedstawione w analizie Wnioskodawcy.</p>
<p>Rozdział 4.3, Tabela 25 str.62; rozdział 4.5.2 str. 69</p>	<p><i>„... nie wykazano skuteczności VOR nad AMFB/FLU w randomizowanym badaniu...”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p><u>Zarówno w analizie ekonomicznej (str. 20-22) jak i w uzupełnieniu do minimalnych wymagań przedstawiono argumenty przemawiające za wykazaniem wyższości worykonazolu nad AMFB/FLU. A zatem nie zachodzą okoliczności art. 13.</u></p> <p>Analitycy Agencji przytaczają, iż „nie wykazano skuteczności VOR na AMFB/FLU”, <u>co nie jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji</u>. W art. 13 ust. 3 jest, bowiem mowa „o randomizowanych badaniach klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi”. Nie ma mowy o wykazaniu wyższości w ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych czy punktów końcowych związanych ze skutecznością. Co więcej wykazanie wyższości w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, dla których nie została sformułowana hipoteza badawcza dowodzi siły uzyskanego efektu.</p> <p>W przypadku analizowanego leku w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii istnieją 2 główne przesłanki, wskazujące na brak zasadności zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.</p>

W badaniu GCS liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 14-tygodniowy okres badania w grupie VOR były większe 154 (62,1%) w odniesieniu do grupy leczonej AMFB/FLU 67 (54,9%). Obliczony hazard względny oraz ryzyko względne nie wykazują znamiennej statystycznej. Zgony w kandydemii jak i aspergilozie stanowią jednak istotny punkt końcowy ze względu na dużą śmiertelność związaną z chorobą. Jak wskazują dane literatury medycznej, zakażenia grzybicze charakteryzują się wysoką śmiertelnością sięgająca 70%. Około 75% grzybic potwierdzonych autopsyjnie nie jest wykazane za życia pacjenta.

Wysokie wskaźniki zgonów są obserwowane szczególnie u osób po transplantacjach (szpiku lub innych narządów) w 1. roku po zabiegu, u których infekcja grzybicza może dotyczyć 55%-84% przypadków, a śmiertelność występuje u 60%-90% chorych zakażonych. Zakażenia szpitalne u pacjentów dorosłych na oddziałach intensywnej terapii cechują się 20-70% śmiertelnością w przypadku zakażenia w obrębie płuc oraz 40-60% w zakażeniach krwi. Odsetek zgonów w przypadku inwazyjnej postaci kandydemii sięga 39%, a w kandydemii rozsianej 40-80%. Pośród pacjentów poddanych chemioterapii, u których wystąpiło zakażenie *Aspergillus* odsetek zgonów dotyczy 49,3% chorych, natomiast w przypadku przeszczepu komórek krwiotwórczych dochodzi do 86,7%. W przypadku zakażeń *Candida* znacząco wysoki wskaźnik niepowodzenia leczenia, kończący się śmiercią pacjenta, ma związek z bardzo częstym występowaniem fałszywie ujemnych wyników posiewów w początkowej fazie choroby oraz mało specyficznymi objawami zakażenia (m.in. sepsa). Złe rokowanie wynika również ze zbyt późnego wdrożenia właściwie dopasowanego leczenia.

Mając, zatem na uwadze tak wysoką śmiertelność, obserwowaną u pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią, punkty końcowe związane z przeżyciem należy uznać za kluczowe w ocenie skuteczności leków przeciwgrzybiczych.

Pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgony (dobór liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie), w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność, szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego, jakim jest przeżycie, od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.

Ponadto należy zwrócić uwagę na znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa worykonazolu w stosunku do schematu AMFB/FLU. Ciężkie działania niepożądane ogółem występowały znamienne częściej w grupie AMFB/FLU (57%) niż w grupie VOR (46%). Odnotowano znacznie więcej działań niepożądanych ogółem (zdarzeń) w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR (51% zdarzeń vs 36% zdarzeń; $p=0,03$). Zaburzenia ze strony nerek oraz dreszcze znacznie częściej odnotowywano w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR. Częstość zaburzeń ze strony nerek znacząco była wyższa (RR: 0,38 (95% CI: 0,23; 0,64)) w grupie AMFB/FLU niż VOR,

	<p>choć AMFB była podawana przez krótki okres czasu (mediana: 4 dni).</p> <p>Podsumowując, istnieją badania randomizowane, dowodzące wyższości worykonazolu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, a zatem nie ma zasadności zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.</p>
<p>rozdział 4.5.2 str. 69</p>	<p>„Z perspektywy NFZ cena zbytu netto Voriconazol Polpharma, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl. przy której koszt stosowania VOR jest równy kosztowi stosowania AMFB/FLU wynosi ...”</p> <p>Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanego leku tj. worykonazolu nad refundowanymi technologiami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu (AMFB/FLU), a zatem nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. A więc nie ma konieczności kalkulacji ceny zbytu netto leku Voriconazol Polpharma, przy której koszt stosowania VOR jest równy kosztowi stosowania AMFB/FLU.</p>
<p>Rozdz. 5.1, str. 79 (Uwaga Analityków Agencji)</p>	<p>„Cel autorów BIA wnioskodawcy obejmuje ocenę wpływu wydania decyzji o refundacji produktu Voriconazol Polpharma w zakresie dwóch spośród czterech wnioskowanych wskazań, tj. inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Podobnie jak w pozostałych częściach analizy zrezygnowano z uwzględnienia w wynikach analizy danych dotyczących pozostałych wskazań umieszczonych we wniosku refundacyjnym: ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>) oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> Autorzy BIA wnioskodawcy przedstawiają oszacowania dotyczące wymienionych subpopulacji i zakładają jednocześnie, że ich leczenie będzie opierało się na innych substancjach niż worykonazol. Oznacza to więc, że zgodnie z analizą kliniczną przyjęto brak skuteczności wnioskowanej substancji w leczeniu ww. wskazań sugerując, że nie będzie ona stosowana wśród całości populacji docelowej określonej wnioskiem.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Autorzy BIA, jak słusznie zauważyli Analitycy Agencji przedstawili oszacowania dotyczące wymienionych subpopulacji. <u>Nie jest jednak prawdą stwierdzenie mówiące, że założeniem analizy jest leczenie opierające się na innych substancjach niż worykonazol.</u> W przedłożonych oszacowaniach przedstawiono jedynie koszty stosowania worykonazolu. Ponadto uwzględniono również koszty hospitalizacji w zakresie innych leków, z uwagi na ich miejsce podawania tj. szpital.</p> <p>A zatem, nie jest również prawdą stwierdzenie Agencji, wskazujące o przyjęciu braku skuteczności wnioskowanej substancji w leczeniu</p>

	<p>ww. wskazań, sugerując mylnie, że nie będzie ona stosowana wśród całości populacji docelowej określonej wnioskiem.</p> <p>W <u>żadnej</u> z przedłożonych analiz nie padło sformułowanie, mówiące o braku skuteczności leczenia ww. wskazań.</p> <p>Autorzy jedynie wskazują na brak wystarczających dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w całej populacji docelowej (patrz BIA, rozdz.5.1, str. 8-9, AKL, rozdz. 14, str. 100).</p> <p>Powyższe <u>sformułowanie nie jest tożsame z brakiem skuteczności wnioskowanej substancji.</u></p>
<p>Rozdz. 5.1, str. 80 (uwagi Analityków Agencji, punkt 1); Rozdz. 5.2, str. 85, tabela 44, wiersz 1</p>	<p><i>„Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów z chorobami podstawowymi występującymi w badaniu Herbrecht 2002 (dla rozpoznania: inwazyjna aspergiloza) oraz Kullberg 2005 (dla rozpoznania: kandydemia bez towarzyszącej neutropenii). Pominięto natomiast subpopulacje pacjentów z innymi niż analizowane czynnikami ryzyka występowania zakażeń aspergilozy oraz kandydemii”.</i></p> <p><i>„W oszacowaniach BIA wnioskodawcy nie uwzględniono wydatków, które będą ponoszone na leczenie wszystkich pacjentów z rozpoznaniami uwzględnionymi we wniosku refundacyjnym (...)”.</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Populacja docelowa w BIA została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych, a nie jak sugerują Analitycy Agencji na podstawie populacji pacjentów z badań <i>Herbrecht 2002</i> oraz <i>Kulberg 2005</i>. <u>A tym samym nie pominięto subpopulacji pacjentów z innymi niż analizowane czynnikami ryzyka wystąpienia inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii.</u></p> <p>W kalkulatorze dołączonym do analiz (plik NUEVO_BIA_Worykonazol.xlsm; arkusz: „Kalkulacje dodatkowe”) przedstawiono dodatkowo wydatki płatnika publicznego oraz pacjenta ponoszone na leczenie pacjentów dla dwóch pozostałych wskazań rejestracyjnych (leczenie ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida; leczenie ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i>) produktu Voriconazol Polpharma®. Co więcej Analitycy Agencji na stronie 80 AWA o tym wspominają: „Autorzy BIA wnioskodawcy przedstawiają oszacowania dotyczące wymienionych subpopulacji (...)”.</p> <p>A zatem, w analizach uwzględniono wydatki, które będą ponoszone na leczenie wszystkich pacjentów z rozpoznaniami uwzględnionymi we wniosku refundacyjnym.</p>
<p>Rozdz. 5.1, str. 81 (punkt 1);</p>	<p><i>Z powodu braku dostępności danych dla populacji polskiej, w analizach wnioskodawcy wykorzystano zagraniczne dane epidemiologiczne, co uznano za słuszne podejście. Uwzględniono dane pochodzące z Francji, Norwegii, Finlandii, Irlandii i Hiszpanii, które obejmują lata od</i></p>

Rozdz. 5.2,
str. 85,
tabela 44,
wiersz 1

1991 do 2010 roku. Należy jednak podkreślić, że systemy opieki zdrowotnej wraz z uregulowaniami prawnymi dotyczącymi systemów raportowania zakażeń szpitalnych różnią się między krajami odniesienia a Polską. Ponadto większość danych dotyczy lat 90., co negatywnie wpływa na ich wiarygodność z powodu nieaktualności danych. Jak podkreślają autorzy publikacji poświęconej zakażeniom grzybiczym w Polsce, ich liczba wykazuje w ostatnich latach silną tendencję wzrostową (Ciszewski 2014). Powyższe fakty mogą świadczyć o niedoszacowaniu populacji docelowej, w związku z czym wyniki analizy należy interpretować z ostrożnością.”

„ (...) Oszacowania liczebności dotyczące pozostałych dwóch wskazań refundacyjnych oparto na najbardziej wiarygodnych z dostępnych źródłach danych (zagraniczne wskaźniki epidemiologiczne), jednakże obarczone znacznym ryzykiem błędu wynikającym z nieaktualności danych”.

Komentarz:

Analitycy Agencji podkreślają, że wykorzystanie przez autorów BIA zagranicznych danych epidemiologicznych, w przypadku braku danych polskich jest **słusznym podejściem**.

Wskazane przez Agencję fakty mogące świadczyć o niedoszacowaniu populacji docelowej wydają się być nieuzasadnione, ponieważ:

- Autorzy BIA mając na uwadze tendencję wzrostową zakażeń grzybiczych wskazaną przez Analityków Agencji zastosowali:

„Ze względu na obserwowaną tendencję wzrostową zapadalności nie wyliczono mediany ani wartości średnich danych dla poszczególnych lat raportowanych w zidentyfikowanych badaniach epidemiologicznych. Dla każdego państwa dopasowano linię trendu, która najbardziej odzwierciedlała wzrost zapadalności w kolejnych latach. Następnie na podstawie otrzymanych prognoz dla poszczególnych krajów wyliczono średnią prognozowaną zapadalność (...) (BIA, rodz. 6.2.2, str. 25);

- Zidentyfikowane dane dotyczące zapadalności w populacji ogólnej przedstawiono do konsultacji z ekspertami medycznymi (3 ekspertów brało udział w weryfikacji):

*„Za wiarygodnością przeprowadzonych oszacowań przemawia zbieżność z wartościami obserwowanymi dla Francji, czyli kraju, który według jednego z ekspertów medycznych może stanowić **punkt odniesienia dla zapadalności na kandydemię w Polsce**” (BIA, rodz. 6.2.2, str. 25-26).*

Autorzy BIA mieli świadomość, że wykorzystywane dane są nieaktualne i dlatego oszacowanie populacji docelowej dokonano **wieloletowo** (kalkulacja liczby nowych przypadków, następnie konfrontacja zidentyfikowanych danych z opinią ekspertów

	<p>medycznych, wyliczenie prognoz etc.), aby właśnie uniknąć wskazanego przez Agencję niedoszacowania. Ponadto uwzględnione dane pochodzą z <i>Francji, Norwegii, Finlandii, Hiszpanii, Islandii</i> - <u>nie było danych z Irlandii</u>.</p> <p>Fakty przedstawione powyżej świadczą o prawidłowym oszacowaniu populacji docelowej.</p>
<p>Rozdz. 5.1, str. 81 (punkt 2)</p>	<p>„ W analizie uwzględniono dwa źródła danych, dotyczących odsetka pacjentów bez towarzyszącej neutropenii wśród pacjentów z rozpoznaną kandydemią, tj. średnią wartość z opinii polskich ekspertów klinicznych (97,5%) oraz średnią wartość europejskich badań epidemiologicznych (91,2%). Do analizy włączono ostatecznie niższy odsetek, tj. średnią z badań epidemiologicznych bez jednoczesnego podania uzasadnienia dla tego postępowania.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość obliczoną na podstawie danych dla krajów europejskich (91,2%), natomiast wartości skrajne (w tym wartość 98%) wykorzystane zostały w analizie scenariuszy skrajnych.</p> <p>Ponadto należy zauważyć, że oba odsetki były wartościami zbliżonymi do siebie (tj. powyżej 90%).</p> <p>Autorzy uznali, że uzasadnienie zastosowanego wyboru jest kwestią oczywistą, wielokrotnie podnoszoną przez Agencję wskazującą o wyższości danych z badań epidemiologicznych.</p>
<p>Rozdz. 5.1, str. 82 (ostatni akapit); Rozdz. 5.2, str. 85, tabela 44, wiersz 8</p>	<p>„Argumentacja autorów BIA odnosząca się do dodatkowego efektu zdrowotnego dla każdego ze wskazań nie stanowi powodu, dla którego Ustawa o refundacji przewiduje możliwość utworzenia nowej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt. 1 Ustawy, utworzenie nowej grupy limitowej możliwe jest „w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”. Flukonazol, tj. jedyna refundowana substancja czynna stanowiąca komparator dla wnioskowanego produktu (we wskazaniu kandydemia z towarzyszącą neutropenią) ma taką samą drogę podania oraz postać farmaceutyczną, a więc dodatkowy efekt zdrowotny nie jest od nich zależny. Worykonazol różni się natomiast drogą podania od amfoterycyny B, ta jednak nie jest finansowana w ramach katalogu leku refundowanych, nie stanowi więc punktu odniesienia względem podejmowania decyzji o utworzeniu nowej grupy limitowej.”</p> <p>„Wnioskodawca nie przedstawił dowodów świadczących o zasadności utworzenia nowej grupy limitowej dla przedmiotowego produktu leczniczego (...)”.</p>

Komentarz:

Utworzenie nowej grupy limitowej możliwe jest:

- „w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny **lub**
- **dodatkowy efekt zdrowotny**”.

A zatem, jeżeli wykazemy wyższość jednego leku nad drugim (tj. wykazemy dodatkowy efekt zdrowotny) dla porównywanych technologii o tej samej drodze podania oraz tej samej postaci farmaceutycznej, mamy podstawy do utworzenia nowej grupy limitowej. W innym przypadku zapisy Ustawy wyłączałyby odgórnie wszystkie analizy, w których uwzględnione technologie alternatywne miałyby taką samą drogę podania oraz postać farmaceutyczną, co wnioskowana interwencja. Takie podejście jest sprzeczne z wyborem komparatora preferowanym przez Agencję AOTMiT i wielokrotnie podnoszonym w różnych Analizach Weryfikacyjnych (np. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/007/AWA/007_AWA_OT_4351_2_Ops_omit_TNP_15.03.13.pdf).

A tym samym, twierdzenie Analityków Agencji o braku powodu do utworzenia odrębnej grupy limitowej i tłumaczenie, że oceniana interwencja i *flukonazol mają tą samą drogę podania i postać farmaceutyczną, a więc dodatkowy efekt zdrowotny nie jest od nich zależny, wydaje się być nieuzasadnione.*

Amfoterycyna B nie jest wprawdzie finansowana w ramach katalogu leków refundowanych, ale jest finansowana w Polsce przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta.

A zatem, autorzy BIA nie widzą, z jakich powodów nie stanowi ona odniesienia względem podejmowania decyzji o utworzeniu nowej grupy limitowej.

Ponownie podkreślić należy, że wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla porównania worykonazol versus amfoterycyna B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy (**dodatkowy efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia**) oraz worykonazol versus amfoterycyna B/flukonazol w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii (**dodatkowy efekt zdrowotny w postaci zyskanych dni życia**) wskazują na zasadność uwzględnienia leku *Voriconazol Polpharma® p.o.* w odrębnej grupie limitowej.

Rozdz. 5.1,
str. 83
(drugi
akapit)

„Oszacowania BIA wnioskodawcy w zakresie inwazyjnej aspergilozy oparto na danych z badania klinicznego Herbrecht 2002, gdzie analizie efektywności klinicznej poddano worykonazol w porównaniu do amfoterycyny B (...) Niemniej jednak leki stosowane w podaniu dożylnym charakteryzują się lepszą biodostępnością od leków w formie doustnej, a zatem założenie przyjęte przez wnioskodawcę, obejmujące

	<p><i>sekwencyjne podanie pacjentom hospitalizowanym leku w formie dożylniej, a następnie zmiany postaci leku na doustną uznano za właściwe”.</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Z uwagi na fakt, że leki stosowane w podaniu dożylnym charakteryzują się lepszą biodostępnością od leków w formie doustnej, jedynym słusznym podejściem będzie sekwencyjne podanie pacjentom hospitalizowanym leku w formie dożylniej, a następnie zmiany postaci leku na doustną. Takie podejście uznali za właściwe Analitycy Agencji.</p> <p>Co więcej podejście zastosowane w BIA jest zgodne z ChPL, praktyką kliniczną, badaniem uwzględnionym w AKL, a przede wszystkim z opinią ekspertów.</p> <p>Oczywiście może wystąpić sytuacja, o której wspomina AOTM, ale wydaje się być ona <u>sytuacją jednostkową</u> i tym bardziej nie wpłynie na oszacowania populacji docelowej. Zastosowany schemat leczenia jest najbardziej prawdopodobnym schematem mogącym wystąpić w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p>
<p>Rozdz. 5.1, str. 84, Uwagi Analityków Agencji (punktor 1)</p>	<p><i>„Koszt worykonazolu p.o. został dwukrotnie uwzględniony w modelu dla scenariusza istniejącego BIA wnioskodawcy, co zidentyfikowano jako błąd w oszacowaniach. Obecnie worykonazol jest finansowany w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów, w ramach których rozliczne są świadczenia szpitalne, co podkreślają również autorzy analizy wnioskodawcy. Mimo to koszty podania VOR p.o. w rozpoznaniu inwazyjna aspergiloza uwzględniono dodatkowo jako odrębna kategoria co spowodowało, że zostały one dwukrotnie włączone do oszacowań. (...) Błąd ten skorygowano w ramach oszacowań AOTMiT. Koszty worykonazolu p.o. w rozpoznaniu kandydemia bez towarzyszącej neutropenii zostały oszacowane prawidłowo (brak udziału kosztów VOR p.o. w całkowitych kosztach leczenia.”</i></p> <p>Komentarz:</p> <p>Koszt worykonazolu p.o. jest bezpośrednio zależny od długości jego stosowania (długości leczenia). W przypadku populacji z inwazyjną aspergilozą VOR p.o. w grupie „no switch” stosuje się aż przez 50 dni. Natomiast w populacji pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii worykonazol p.o. przyjmuje się średnio przez 8 dni.</p> <p>A tym samym, w przypadku kosztów worykonazolu p.o. w rozpoznaniu kandydemia bez towarzyszącej neutropenii, świadczenie szpitalne pokryje całkowite koszty leczenia VOR p.o.</p> <p>Natomiast w przypadku pacjentów z inwazyjną aspergilożą jedno świadczenie hospitalizacji nie pokryje całego leczenia VOR p.o., a tym samym koniecznym było uwzględnienie udziału kosztów VOR p.o. w całkowitych kosztach leczenia.</p>

	<p>Nie ma zatem mowy o błędzie oraz podwójnym naliczaniu kosztu VOR p.o., a jedynie dostosowaniu kosztu leku do długości jego leczenia w scenariuszu „istniejącym”, gdzie lek nie znajduje się na wykazie. Należy podkreślić, że liczba dni finansowanych grupą w omawianej populacji pacjentów wynosi 30, co potwierdza słuszność poczynionego w analizie założenia.</p> <p>Należy podkreślić, że konstrukcja przedłożonego przez wnioskodawcę modelu nie zawiera zatem błędu w zakresie kosztów VOR p.o. w populacji z inwazyjną aspergilozą.</p>
<p>Rozdział 5.1 str. 83, 84, Rozdział 5.2, Tabela 44</p>	<p>„W modelu załączonym do analizy koszty wszystkich hospitalizacji są uśrednione i zwielokrotniane, co stwarza <u>prawdopodobieństwo zawyżenia kosztów całkowitych hospitalizacji...</u>” „Z weryfikacji modelu przedłożonego przez wnioskodawcę wynika, że koszty hospitalizacji pacjentów z analizowanymi rozpoznaniem <u>zostały zaniżone</u> – przyjęto nieprawidłową metodę oszacowań ...”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Wg Analityków Agencji koszty hospitalizacji zostały nieprawidłowo oszacowane. W jednej z uwag Analitycy zwracają uwagę na „<u>prawdopodobieństwo zawyżenia kosztów hospitalizacji</u>”, po czym w następnym komentarzu Analitycy piszą, że te same koszty „<u>zostały zaniżone</u>”.</p> <p>Autorzy BIA nie znajdują przesłanek świadczących o <u>zawyżeniu</u> bądź <u>zaniżeniu</u> uwzględnionych w analizach wnioskodawcy kosztów hospitalizacji.</p> <p>A zatem, błędy wskazane przez Agencję dotyczące obliczenia sposobu szacowania kosztów hospitalizacji nie mają merytorycznego uzasadnienia oraz są bezpodstawne.</p>
<p>Rozdział 5.1 str., Rozdział 5.2, Tabela 44</p>	<p>„...W przekazanym modelu dla dwóch chorób podstawowych z badania Herbrecht 2002 oraz dwóch chorób podstawowych z badania Rex 2002 przypisano więcej niż jeden kod JGP. Jednocześnie w ramach jednej choroby podstawowej przyjęto tę samą wartość procentową dla każdej z grup rozliczeniowych.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Kalkulację kosztów hospitalizacji przeprowadzono z wykorzystaniem opinii ekspertów medycznych. Ponieważ dla chorób podstawowych wymienionych w badaniach (tj. Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, Przeszczep narządów litych, Przeszczep narządów, Nowotwory) możliwe jest rozliczenie w ramach różnych grup JGP autorzy przedłożonej analizy uwzględnili to w kalkulacjach średnich kosztów hospitalizacji, po uprzedniej konsultacji z ekspertami.</p> <p>Z tego względu do wymienionych powyżej chorób zostały przyporządkowane dwie grupy JGP. Takie podejście nie ogranicza się</p>

	do wyboru jednego świadczenia, a pozwala na oszacowanie uśrednionych kosztów hospitalizacji pacjentów z różnymi chorobami podstawowymi. Ponadto Analitycy Agencji nie podali wartości hospitalizacji, która została wykorzystana do ich własnych obliczeń.
--	--

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

1. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹

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

¹ 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.

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.