

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	<wypełnia analityk>
Tytuł:	<wypełnia analityk>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: DS-433-06-2012

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

Levact[®] (bendamustinum hydrochloridum) w ramach chemioterapii, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: ..~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**
- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.~~

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. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, ~~mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴~~, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8.Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

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.

Maciej Olszko, Dyrektor Generalny firmy Mundipharma Polska sp. z o.o. Występuję jako pełnomocnik firmy Astellas GmbH, podmiotu wnioskującego o objęcie refundacją, prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Warszawa, 21.11.2012



⁴ niepotrzebne skreślić

Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 *ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKL

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.2. Rozdział 3.3.1.1	Wspomniany przegląd systematyczny Vidal 2012 (odnaleziony przez AOTM) został opublikowany po czasie ostatniego przeszukania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej oraz po dacie złożenia uzupełnień do wniosku (październik 2012), w związku z czym nie mógł być on w niej uwzględniony. Nieuwzględnienie ww. opracowania nie wynika zatem z przeoczenia autorów analizy.
Tabela 9 (Komentarz analitka do badania Vidal 2012)	<p>Autorzy badania Vidal 2012 w momencie opracowania badania nie dysponowali danymi z najnowszej publikacji Knauff 2012, a tym samym nie mieli dostępu do estymatorów HR dla OS oraz PFS.</p> <p>Zgodnie z opisem metodyki autorzy badania Vidal 2012 najpewniej sami obliczyli parametry HR (po uzyskaniu jeszcze nie opublikowanych wyników badania Knauff) zgodnie z metodą opisaną przez Parmar 1998, co może tłumaczyć wynikłe rozbieżności.</p>
3.3.1.2 Tabela 10, Populacja – Uwagi oceniającego 3.3.1.3	<p>Pragnę podkreślić, iż populacja docelowa zdefiniowana we wniosku refundacyjnym, oraz co za tym idzie przyjęta w analizie klinicznej, jest zgodna z brzmieniem aktualnego wskazania rejestracyjnego dla bendamustyny.</p> <p>Badaniem RCT, które dostarczyło dowodów naukowych niezbędnych do rejestracji leku była praca opisana później przez Knauff et al. 2009. Badanie to zostało przeprowadzone na populacji szerszej niż zarejestrowana, tj. wszystkich pacjentów z nowo zdiagnozowanym CLL i tym samym potencjalnie obejmowało również osoby, u których stosowanie fludarabiny było niewskazane.</p> <p>Zawężenie wskazania rejestracyjnego wynika głównie z faktu, iż fludarabina jest opcją preferowaną u osób, u których może być ona zastosowana. Bendamustyna jest opcją właściwą u pacjentów, u których leczenie fludarabiną nie jest wskazane.</p>
Tabela 11 (kolumna metodyka, komentarz analitka)	<p>Dostępne są publicznie dane pozwalające na określenie w sposób szczegółowy liczby pacjentów utraconych z badania Knauff 2009 wraz z podaniem przyczyn, zatem wydaje się zasadne, iż badanie Knauff 2009 powinno otrzymać 2 punkty na 5 możliwych w ocenie wiarygodności wg. skali Jadad</p> <p>(http://www.napponcology.co.uk/pdfs/Levact%20product%20monograph%20March%202011.pdf).</p> <p>Dodatkowo, należy zwrócić również uwagę, iż w ostatnio opublikowanym przez the Cochrane Collaboration przeglądzie systematycznym Vidal 2012 badanie Knauff 2009 uzyskało pozytywną ocenę wiarygodności.</p>
Tabela 11 (kolumna populacja, komentarz analitka)	Rozbieżności w liczbie zrandomizowanych pacjentów, które zauważył analityk wynikają z faktu, iż dane, które posłużyły do początkowej oceny BEN vs CHLO przez FDA zebrano przed formalnym zakończeniem rekrutacji i obejmowały pacjentów zrekrutowanych w okresie od 5 listopada 2002 roku do 26 marca 2006 roku. Badanie Knauff 2009 opisuje natomiast wyniki dla wszystkich pacjentów zrekrutowanych od 5 listopada 2002 roku do listopada 2006 roku.
3.3.1.4	<p>Dotyczy sformułowania: „Znacznym ograniczeniem jest fakt, że niniejszy przegląd systematyczny został oparty na wynikach dwóch badań randomizowanych, bez zaślepienia i o niewielkiej liczebności”</p> <p>Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z wymogami Ministra Zdrowia oraz wytycznymi AOTM i uwzględniła wszystkie dostępne badania kliniczne najwyższej wiarygodności, które spełniały kryteria włączenia, w związku z czym liczba i jakość włączonych badań odzwierciedla dostępność dowodów naukowych o określonych kryteriach w ocenianym problemie zdrowotnym.</p>

	<p>Należy zaznaczyć, iż organizacje rejestracyjne zarówno w Polsce oraz na świecie (URPL, EMA, FDA i inne) w wielu przypadkach uznają wyniki pojedynczych badań klinicznych III fazy za wystarczające do udowodnienia efektywności klinicznej, co miało miejsce również w przypadku bendamustyny.</p> <p>Badanie Knauf 2009 przeprowadzone zostało metodą otwartej próby, co stanowi powszechną praktykę w przypadku oceny schorzeń nowotworowych. Należy podkreślić, iż bendamustyna oraz jej komparator – chlorambucyl różnią się zarówno metodą administracji (I.V. vs P.O.) oraz schematem podawania, co utrudnia zapewnienie podwójnego zaślepienia. Dodatkowo, badanie Knauf 2009 zostało zaprojektowane do oceny obiektywnych, klinicznie istotnych punktów końcowych (PFS, ORR), a jego wyniki zostały poddane zaślepieniu przez niezależny zespół, co minimalizuje ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia w badaniu Knauf 2009.</p>
3.3.1.5. (str. 32)	<p>Dotyczy sformułowania: <i>„Cztery badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa – opublikowano wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, co znacznie utrudnia ocenę ich wiarygodności oraz umniejsza ilość danych w nich zawartych”</i></p> <p>Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z wymogami Ministra Zdrowia oraz wytycznymi AOTM. Do analizy włączono wszystkie dostępne dowody naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego bez względu na to, czy były opublikowane w postaci pełnych tekstów, czy też abstraktów konferencyjnych. W związku z tym zaprezentowane wyniki przedstawiają całość dostępnej wiedzy na temat ocenianego leku na dzień złożenia wniosku.</p> <p>Należy ponadto podkreślić, iż wyniki badań dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa w żaden sposób nie wpływają na rezultaty dotyczące bezpieczeństwa przedstawione we właściwej analizie klinicznej.</p>
Str 38 (informacje uzupełnione przez analityka)	<p>Protokół przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej nie uwzględniał oceny punktu końcowego dotyczącego obniżenia dawki leku ze względu na jego niewielkie znaczenie kliniczne.</p> <p>Liczba pacjentów utraconych z badania z powodu nieakceptowanej toksyczności została przedstawiona w analizie klinicznej z podaniem estymatorów statystycznych (RR, RD, NNT) (Rozdział 6.2.1, Tabela 16)</p>
Str. 40; str. 57	<p>W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTM zidentyfikowano 3 analizy ekonomiczne dotyczące stosowania bendamustyny w I linii terapii CLL, których nie zidentyfikowano w wyniku przeszukania przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej. Pierwsza z odnalezionych analiz (Woods 2012) została opisana w ramach analizy jako model oryginalny dostosowany do warunków polskich. Druga z prac (Holtzer-Goor 2012) została przedstawiona na XV europejskiej konferencji ISPOR w listopadzie 2012 roku, a zatem po zakończeniu prac nad analizą. Trzecia praca (Malin 2010) nie jest indeksowana w bazie Pubmed i CEAR (przeszukanych w ramach doszukania źródeł informacji medycznych w ramach aktualizacji analizy), zaś została przedstawiona na XV międzynarodowej konferencji ISPOR (15-19.05.2010) dodana do bazy EMBASE dnia 07.09.2011 r.</p>
Str. 42 (wyniki zdrowotne); str. 56 rozdz. 4.4	<p>Dane odnośnie choroby stabilnej oraz progresji zaczerpnięto z niepublikowanych informacji z jedyne badania RCT opisywanego w publikacji Knauf 2009. Wyniki te przedstawione są w pliku obliczeniowym analizy oraz w raporcie oryginalnego modelu załączonym do wniosku.</p>
Str. 56, tab. 32, wiersz 13	<p>W analizie nie uwzględniono kosztów opieki paliatywnej. W analizie koszty BSC obliczono na podstawie kosztów ponoszonych na monitorowanie stanu pacjenta oraz na koszty przetaczania krwi.</p>

Str. 56 rozdz. 4.4 (inne uwagi analityka)	W analizie założono, że częstość występowania działań niepożądanych w poszczególnych cyklach modelu jest proporcjonalna do części cyklu, w której pacjent poddawany jest terapii. Dodatkowo, ze względu na zaimplementowaną korektę połowy cyklu, tak zwany efekt pierwszego cyklu jest pomijalny.
Str. 56 rozdz. 4.4 (inne uwagi analityka)	Dane z badania Knauf 2009 zostały uzupełnione o dane z publikacji Knauf 2012. Z tego względu nie można stwierdzić, że przy zastosowaniu tego samego zestawu danych dotyczących efektywności uzyskano inny wynik w zakresie dodatkowego efektu zdrowotnego. Dodatkowo, również dane dotyczące II linii leczenia są inne niż w oryginalnym modelu, co wpływa na wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego.
Str. 56-57 rozdz. 4.4 (inne uwagi analityka); rozdz. 4.5.4; rozdz. 4.6	W analizie uzyskanie niższych kosztów całkowitych terapii z zastosowaniem BEN z perspektywy wspólnej w porównaniu do tych kosztów z perspektywy płatnika publicznego wynika z usterki technicznej związanej z wersją pliku obliczeniowego przygotowanej z uwzględnieniem kosztów z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów powodującej błędne naliczanie kosztów bendamustyny. Jak wskazują obliczenia Agencji (oraz obliczenia własne przeprowadzone po korekcie), uzyskane wyniki nie zmieniają wniosków płynących z analizy – stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu jest opłacalne z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów. Pomimo uzyskania błędnych wartości liczbowych, przeprowadzona analiza pozwala jednoznacznie wnioskować o opłacalności badanej interwencji. Dodatkowo, ze względu na sposób finansowania bendamustyny (stosowanie bezpłatnie w ramach chemioterapii) wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów mają charakter dodatkowy.
Str. 63, (perspektywa analizy); str. 67 (inne uwagi analityka)	W analizie ekonomicznej wykazano, że koszty leczenia działań niepożądanych stanowią niewielką część całkowitych wydatków na leczenie pacjentów we wnioskowanym stanie klinicznym. Uwzględnienie dodatkowych nakładów finansowych pacjentów związanych z leczeniem działań niepożądanych nie ma wpływu na wnioski płynące z analizy.
Str 72 rozdział 5	Dotyczy sformułowania „ <i>Nie można stwierdzić czy wygenerowane oszczędności wynikające z rozwiązań systemu przedstawionych przez wnioskodawcę spowodują zbilansowanie wydatków powstałych w wyniku finansowania BEN w 2015 roku.</i> ” Horyzont analizy racjonalizacyjnej obejmuje czas zgodny ze spodziewanym czasem obowiązywania potencjalnej decyzji o refundacji, tj. dwa kolejne lata. Z tego powodu wnioskodawca nie dokonał obliczeń poza rok 2013 i 2014.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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

⁵ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

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

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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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