

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>	<b>Komentarz AOTM</b>
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.	W toku procesu analitycznego nad AWA, analitycy mają obowiązek uzupełnić materiały przedstawione przez wnioskodawcę o informacje, które pojawiły się po dacie złożenia wniosku. Brak w analizie wnioskodawcy przeglądu Vidal 2012 nie został przedstawiony w AWA jako ograniczenie wynikające z AKL.
Tabela 9 (Komentarz analitka do badania Vidal 2012)	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. 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 wyniki rozbieżności.	-
3.3.1.2 Tabela 10, Populacja – Uwagi oceniającego 3.3.1.3	Pragnę podkreślić, iż populacja docelowa zdefiniowana we wniosku refundacyjnym, oraz co za tym idzie przyjęta w analizie klinicznej, <b>jest zgodna z brzmieniem aktualnego wskazania rejestracyjnego</b> dla bendamustyny. 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. Zawężenie wskazania rejestracyjnego wynika głównie z faktu, iż	Uwaga zasadna.

	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.	
Tabela 11 (kolumna metodyka, komentarz analityka)	Dostępne są publicznie dane pozwalające na określenie w sposób szczegółowy liczby pacjentów utraconych z badania Knauf 2009 wraz z podaniem przyczyn, zatem wydaje się zasadne, iż badanie Knauf 2009 <b>powinno otrzymać 2 punkty na 5</b> możliwych w ocenie wiarygodności wg. skali Jadad ( <a href="http://www.napponcology.co.uk/_pdfs/Levact%20product%20monograph%20March%202011.pdf">http://www.napponcology.co.uk/_pdfs/Levact%20product%20monograph%20March%202011.pdf</a> ). Dodatkowo, należy zwrócić również uwagę, iż w ostatnio opublikowanym przez the Cochrane Collaboration przeglądzie systematycznym Vidal 2012 badanie Knauf 2009 <b>uzyskało pozytywną ocenę wiarygodności</b> .	W AKL przedstawionej przez wnioskodawcę nie odniesiono się do wskazanego dokumentu, jako źródła analizowanych danych.
Tabela 11 (kolumna populacja, komentarz analityka)	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 Knauf 2009 opisuje natomiast wyniki dla wszystkich pacjentów zrekrutowanych od 5 listopada 2002 roku do listopada 2006 roku.	Uwaga zasadna.
3.3.1.4	Dotyczy sformułowania: „Znacznym ograniczeniem jest fakt, że niniejszy przegląd systematyczny został oparty na wynikach dwóch badań randomizowanych, bez zaślepienia i o niewielkiej liczebności”  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.	Wnioskodawca odniósł się do sformułowania pochodzącego z własnej analizy klinicznej.

	<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 zaślepionej ocenie 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 mniejsza 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>	Wnioskodawca odniósł się do sformułowania pochodzącego z własnej analizy klinicznej.
Str 38 (informacje uzupełnione przez	Protokół przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej nie uwzględniał oceny punktu końcowego	Informacja o konieczności obniżenia dawki leku z powodu działań

analitika)	dotyczącego obniżenia dawki leku ze względu na jego niewielkie znaczenie kliniczne.  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)	niepożądanym stanowi informację dodatkową nt. bezpieczeństwa leku.  Uwaga zasadna.
Str. 40; str. 57	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.	W toku procesu analitycznego nad AWA, analitycy mają obowiązek uzupełnić materiały przedstawione przez wnioskodawcę o informacje, które pojawiły się po dacie złożenia wniosku.  Analiza <i>Woods 2012</i> nie została opisana w analizie wnioskodawcy; przedstawiono tylko jej wyniki.
Str. 42 (wyniki zdrowotne); str. 56 rozdz. 4.4	Dane odnośnie choroby stabilnej oraz progresji zaczerpnięto z niepublikowanych informacji z jednego badania RCT opisywanego w publikacji Knauf 2009. Wyniki te przedstawione są w pliku obliczeniowym analizy oraz w raporcie oryginalnego modelu załączonym do wniosku.	W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dane odnośnie choroby stabilnej oraz progresji, opisano jako pochodzące z publikacji <i>Knauf 2009</i> .
Str. 56, tab. 32, wiersz 13	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.	-
Str. 56 rozdz. 4.4 (inne uwagi)	W analizie założono, że częstość występowania działań niepożądanych w poszczególnych cyklach modelu jest proporcjonalna do części cyklu,	Uwaga zasadna.

analitka)	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 analitka)	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.	Uwaga zasadna.
Str. 56-57 rozdz. 4.4 (inne uwagi analitka); 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 naliczenie kosztów bendamustyny. Jak wskazują obliczenia Agencji (oraz obliczenia własne przeprowadzone po korekcie), <b>uzyskane wyniki nie zmieniają wniosków</b> 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 analitka)	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	Jeśli w analizie ekonomicznej wykazano ponoszenie dodatkowych wydatków przez pacjentów, należy uwzględnić w BIA perspektywę wspólną.

	wnioski płynące z analizy.	
Str 72 rozdział 5	<p>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>”</p> <p>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.</p>	Uwaga zasadna.

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