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 wnioskodawcy[1]

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4350-32/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xgeva (denosumab); roztwór do wstrzykiwań; 120 mg/1,7 ml; 1 fiol.; kod EAN: 5909990881789, we wskazaniu: „leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości"

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

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

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT[2].

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: .....Andrzej Dziukała

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI[4]:

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

.....

[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 w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu[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 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 wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

---

[5] *niepotrzebne skreślić*

Data składania i podpis osoby składającej DKI 16.03.2015r. Andrzej Dziuba PROKURENT

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga do całego dokumentu AWA	Zestaw analiz raportu dla leku Xgeva (denosumab) stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤60ml/min nie stanowi wersji najbardziej aktualnych analiz dostarczanych w tym procesie oceny. Są to wersje dokumentów wskazane przez Panią Dyrektor AOTMiT jako wymagane do złożenia i opublikowania w BIP - z określonymi datami zamknięcia tych dokumentów. Analizy w ich ostatecznych, najbardziej aktualnych wersjach, złożyliśmy do Ministerstwa Zdrowia i Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w dniu 5 marca 2015 r. wraz z pismem o numerze MZ-27/2015.
Rozdział 2.1. Tabela 1, drugi wiersz, str. 10	*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacja docelową wskazaną we wniosku. Brak informacji o klirensie. (§4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)* W Analizie weryfikacyjnej oznaczono, że uwaga została naniesiona, przy czym należy podkreślić, że uwaga ta była niezasadna, gdyż dokładne kryterium selekcji dla populacji było zawarte już w wersji dokumentu ocenianej w zakresie zgodności z minimalnymi wymaganiami MZ (pierwotna wersja dokumentu).
Rozdział 2.1. Tabela 1, pierwszy wiersz, str. 10	Populacja docelowa dla denosumabu została określona na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych z dnia 12 grudnia 2013 roku, zgodnie z którym leczenie bisfosfonianami u chorych z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min nie jest wdrażane, ze względu na obawy dotyczące niewydolności nerek. Klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min świadczy o upośledzeniu funkcji nerek, w związku z czym eksperci nie rozpoczynają podawania bisfosfonianów, gdyż mogłyby one przyczynić się do pogłębiania ich uszkodzenia, a w efekcie braku możliwości wyrównania niewydolności nerek. Ponadto, eksperci kliniczni stwierdzili, że u chorych z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min w momencie rozpoznania wskazań do wdrożenia postępowania zapobiegającego zdarzeniom kostnym związanym z istnieniem przerzutów guzów litych do kości brak jest dostępnej opcji terapeutycznej spełniającej kryteria skuteczności i bezpieczeństwa. Dla wnioskowanej populacji chorych nie istnieje zatem inna alternatywa terapeutyczna niż denosumab. Wybór leczenia objawowego jako komparatora jest zatem w pełni uzasadniony. W związku z powyższym wskazanie w charakterystykach produktów leczniczych dla bisfosfonianów, iż u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 60 ml/min należy modyfikować dawki, w tym przypadku nie jest spójne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, zgodnie z którą u chorych tych nie wdraża się leczenia bisfosfonianami. Modyfikację dawki bisfosfonianów stosuje się podczas kontynuacji leczenia. Jeśli wziąć pod uwagę *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* Polskiej Unii Onkologii, to w nich także mówi się o modyfikacji dawki przy wspomnianych wartościach klirensu kreatyniny – jednak u chorych aktywnie leczonych bisfosfonianem, u których w trakcie terapii bisfosfonianem klirens kreatyniny spada do wymienianego poziomu. Należy podkreślić, że wniosek refundacyjny dla produktu leczniczego Xgeva dotyczy chorych rozpoczynających leczenie (w badaniach uwzględnionych w ramach analizy klinicznej tj. *Fizazi 2011*, *Henry 2011* oraz *Stopeck 2010* – włączeni chorzy nie stosowali wcześniej bisfosfonianów w profilaktyce powikłań kostnych). W związku z przysługującego prawa wglądu do akt zapoznaliśmy się z opiniami ekspertów klinicznych zebranych przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. W opiniach tych opisane powyżej stanowisko zostało potwierdzone. Jeden z ekspertów podkreśla w swojej wypowiedzi, iż denosumab powinien być finansowany, gdyż: „jest to jedyne i najskuteczniejsze leczenie u chorych, u których występują przerzuty do kości w wyniku choroby nowotworowej, z zaburzeniami czynności nerek, którego stosowanie nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek". Ponadto w odniesieniu do aktualnie stosowanego leczenia w analizowanej populacji chorych ekspert napisał: „nie istnieje technologia refundowana i stosowana w Polsce w powyższym wskazaniu". „Brak aktywnego leczenia zostanie zastąpiony denosumabem". „Ze względu na ryzyko wystąpienia niewydolności nerek u tych chorych obecnie nie zaleca się inicjowanie aktywnego leczenia

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	będącego alternatywą dla denosumabu". Kolejny ekspert w swojej wypowiedzi potwierdza powyższe argumenty świadczące, iż bisfosfoniany nie są stosowane w analizowanej populacji chorych. „Chorzy z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensami kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości są obecnie pozbawieni leczenia osteoprotekcyjnego. Jedyne leki zapobiegające zdarzeniom kostnym – bisfosfoniany – są przeciwwskazane (względnie bądź bezwzględnie) w tej grupie chorych z powodu ryzyka nasilenia nefrotoksyczności. Tymczasem nieprawidłowa funkcja nerek powoduje dodatkowe ryzyko złamań patologicznych w przebiegu zaburzeń gospodarki wapniowej i u chorych z obniżonym GFR ryzyko powikłań kostnych rośnie szczególnie." Z kolei w odniesieniu do komparatora dla denosumabu ekspert napisał: „praktycznie należy podkreślić, że w omawianym wskazaniu brak jest obecnie aktywnego leczenia". „Wobec braku aktywnego leczenia, żadna technologia nie zostanie zastąpiona" oraz „nie można wskazać innej technologii" alternatywnej dla denosumabu. Kolejny ekspert również potwierdza słuszność wyboru komparatora: „wdrożenie denosumabu zastąpi brak aktywnego leczenia". Ponadto, ekspert ten w swojej wypowiedzi podkreśla, iż bisfosfoniany „nie są zalecane w przypadku współistniejącej niedomogi nerek".
Rozdział 3.1.2. str. 29-30, Rozdział 4.3. tabela 24, str. 60 Rozdział 5.1., tabela 42, str. 75	Bisfosfoniany nie mogą być komparatorami dla denosumabu, zgodnie z praktyką kliniczną u chorych z zaburzeniami czynności nerek nie powinny być stosowane. Powyżej przedstawiono szczegółowe wyjaśnienia. W przypadku definicji populacji docelowej, we wniosku nie podkreślano, iż chodzi o chorych nowozdiagnozowanych, ale opisano to dokładnie w najbardziej aktualnej wersji raportu HTA złożonego 5 marca do MZ i AOTMiT. W związku z powyższym należałoby przeprowadzić AWA dla aktualnych raportów HTA. Ponadto, należy podkreślić, iż w analizowanym przypadku wniosek refundacyjne dotyczy wąskiej grupę chorych, u której nie należy rozpoczynać leczenia bisfosfonianami, zatem nie mogą one stanowić komparatora. Zgodnie z Rozp. MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w przypadku braku terapii refundowanej, należy porównać się z inną technologią nie refundowaną lub z naturalnym przebiegiem choroby. W ocenianej populacji chorych należy stosować jedynie leczenie objawowe, która można utożsamić z brakiem leczenia, czyli naturalnym przebiegiem choroby. Zatem został spełniony wymóg formalny. Dodatkowo na podstawie dodatkowej analizy bezpieczeństwa porównującej DEN vs ZOL wykonaną przez Agencję (str. 52, tabela 21) podkreślono, że zastosowanie ZOL przyczynia się do zwiększenia częstości niewydolności nerek i ostrej niewydolności nerek. Zatem wyniki badań klinicznych potwierdzają, że zastosowanie ZOL w populacji z upośledzoną funkcją nerek nie jest zasadne.
Rozdział 3.1.2. str. 30	*Dodatkowo, w analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki badań skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xgeva (Fizazi 2011, Henry 2011, Stopeck 2011), gdzie jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania był klirens kreatyniny <30 ml/min.* Omawiane kryterium wykluczenia w badaniach włączonych do analizy porównujących DEN i ZOL stanowi nieodłączne kryterium wykluczenia w badaniach oceniających kwas zoledronowy, gdyż jest on przeciwwskazany u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min. Dodatkowo, chorzy z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min stanowią jedynie część populacji docelowej. Należy podkreślić, że nie odnaleziono innych badań umożliwiających porównanie pośrednie z leczeniem objawowym, dlatego w AKL wykorzystano najlepsze dostępne dane.
Rozdział 3.1.2. str. 30	*W dokumencie EMA 2011 również zaznaczono, że ryzyko rozwoju hipokalcemii podczas stosowania leku Xgeva wzrasta w przypadku niewydolności nerek.* Hipokalcemia jest rozpoznanym ryzykiem związanym ze stosowaniem denosumabu. Denosumab, jak każdy lek, powoduje zdarzenia niepożądane, dlatego przywołany argument, w opinii analityków, nie potwierdza założenia, że leczenie objawowe nie stanowi odpowiedniego wyboru komparatora. Co więcej, w przypadku chorych z ciężką niewydolnością nerek brak innej alternatywy, a ponadto można założyć, że korzyść z leczenia denosumabem przewyższa ryzyko.
Rozdział 3.3,1.5. Str. 44	*Ocena punktów końcowych przeprowadzana była dla różnych okresów obserwacji. Pomimo, przyjęcia przez autorów analizy założenia co do maksymalnej dopuszczalnej różnicy wynoszącej 3 msc, należy mieć na uwadze, że nadal jest to istotna różnica i może stanowić*

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	ograniczenie w interpretacji wyników. Uwaga zasadna. Należy mieć jednak na uwadze, że wykorzystano najlepsze dostępne dane oraz dołożono wszelkich starań, aby analiza wiązała się z jak najmniejszą liczbą ograniczeń (dlatego granicę 3 miesięcy można uznać za optymalną).
Rozdział 3.3,1.5. Str. 44	*Ocena ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach oceny bezpieczeństwa została przeprowadzona z wykorzystaniem wyników przedstawionych w publikacji Lipton 2003 dla subpopulacji z badania Rosen 2008 (pacjenci z rakiem nerki). Ponadto, wielkość populacji DEN vs ZOL (792 vs 786) była istotnie wyższa dla porównania PLC vs ZOL (19 vs 27). W związku z powyższym wnioskowanie na tej podstawie o bezpieczeństwie DEN vs PLC jest ograniczone. Można jedynie wnioskować na temat bezpieczeństwa DEN vs ZOL.* Uwaga zasadna. Należy mieć jednak na uwadze, że wykorzystano najlepsze dostępne dane. Natomiast porównanie DEN vs ZOL nie stanowiło przedmiotu analizy. Dodatkowo należy podkreślić, że dane dla chorych na raka nerki zestawiano z danymi dla chorych z guzami lite ogółem (bez chorych na raka piersi i raka gruczołu krokowego) – porównanie to było zatem zgodne z założeniem, że nie porównywano wyników dla chorych z najdłuższą i najkrótszą medianą przeżycia (np. rak nerki vs rak gruczołu krokowego).
Rozdział 3.3,1.5. Str. 44	*W ocenie występowania niewydolności nerek, w ramach analizy bezpieczeństwa, wyjątkowo wykorzystano dane z badania Rosen 2003 dla dawki ZOL 8 mg.* Uwaga niezasadna. W analizie wykorzystano dane dla dawki ZOL 4 mg. 968 CANCER September 1, 2003 / Volume 98 / Number 5 TABLE 6 Renal-Related Adverse Events after 9 Months of Treatment Regardless of Study Drug Relation (after 15-minute Infusion Amendment)

	No. of patients (%)		
	Zoledronic acid		
Adverse event	4 mg (n = 38 patients)	8/4 mg (n = 21 patients)	Placebo (n = 15 patients)
Hyperuricemia	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hematuria	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (6.7)
Renal failure, NOS	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
Difficulty in micturition	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Hematuria present	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
Obstructive uropathy	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
Oliguria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Acute renal failure	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
Total patients	2 (11.1)	4 (19.0)	3 (20.0)

NOS: not otherwise specified.

Rozdział 4.5.4., obliczenia własne Agencji porównanie DEN vs ZOL, str. 66-68	W przypadku weryfikacji odpłatności Agencja przedstawiła wyniki dla DEN vs PLC dla odpłatności 30%. W odniesieniu do porównania DEN vs ZOL nie zostały one przedstawione, gdyż Agencja uznała, iż odpłatność ta nie jest możliwa. Postępowanie to budzi wątpliwości, bo należałoby w obu przypadkach wykonać odpowiednią weryfikację. Przedstawienie wyników opłacalności DEN vs ZOL nie jest zasadne. Na podstawie wyjaśnień powyżej ZOL nie jest komparatorem dla DEN. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym DEN powinien być refundowany w innej populacji niż ZOL. Zatem nie prawidłowe jest wnioskowanie o opłacalności DEN na podstawie przedstawionych przez Agencję wyników ICUR dla porównania DEN vs ZOL.
Rozdział 4.3. tabela 24, str. 60, Rozdział 5.1 str. 70, Rozdział 5.1, Tabela 42, str. 75	Analiza została przeprowadzona zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej. Zaznaczyć jednak należy, że analiza została przeprowadzona przy odpłatności pacjenta: bezpłatnie, w związku z czym perspektywa wspólna tożsama jest z perspektywą płatnika publicznego.

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.3, Rozdział 4.4 str. 61	W odniesieniu do częstości występowania nudności (w czasie 15-17 mies.) oraz bólu kości wykazano istotną statystycznie przewagę DEN w porównaniu z PLC. Jedynie w przypadku częstości występowania hipokalcemii, bólu głowy, duszności, nudności, bólu brzucha i bólu w nadbrzuszu oraz zmęczenia wykazano istotną różnicę na niekorzyść DEN. Należy jednak podkreślić, że część z tych zdarzeń jest istotna statystycznie jedynie w jednym z kilku analizowanych okresów obserwacji. Ze względu na to, w analizie uwzględniono jedynie zdarzenia, które okazały się istotne statystycznie w każdym z przedstawionych okresów obserwacji. Zdarzeniem istotnym statystycznie we wszystkich przedstawionych okresach obserwacji była hipokalcemia (wykazano istotną statystycznie różnice w częstości tego zdarzenia na niekorzyść DEN). Dlatego też uwzględniono to zdarzenie w modelu analizy ekonomicznej. Na podstawie badań klinicznych możliwe było jednak określenie jedynie punktu końcowego: odsetek chorych, u których wystąpiła hipokalcemia w rocznym horyzoncie czasowym, wynoszącego 26% w ramieniu DEN oraz 0% w ramieniu PLC. W związku z tym, w analizie uwzględniono wskazane prawdopodobieństwa wystąpienia hipokalcemii.
Rozdział 51., str. 71, str. 75	Oszacowania populacji przeprowadzono z uwzględnieniem zagranicznych danych, ze względu na brak danych dla Polski. Oszacowaną liczbę chorych porównano z opiniami ekspertów klinicznych. Uwzględniona w analizie liczba populacji docelowej mieści się w zakresach wskazanych przez ekspertów. W analizie przedstawiono również wariant minimalny i maksymalny wielkości populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny wyznaczono odpowiednio pomniejszając (powiększając) wielkość populacji o wartość jednego odchylenia standardowego).
Rozdział 51., str. 71	Istnieje prawdopodobieństwo, iż rzeczywista populacja docelowa może być większa o liczbę pacjentów, u których mediana przeżycia wynosi ponad 12 miesięcy. Należy jednak zwrócić uwagę na to, iż mediana przeżycia w grupie chorych na raka płuc lub raka nerki z przerzutami do kości jest krótsza niż 12 miesięcy (na podstawie *Analizy klinicznej* jest ona równa 6 miesięcy w raku nerki i krótsza niż 6 miesięcy w raku płuc). Dodatkowo należy podkreślić, iż przyjęty sposób oszacowań jest zgodny z podejściem stosowanym we wcześniejszych raportach (AOTM-OT-4350-7/2013; *Zomikos (kwas zoledronowy) - prewencja powikłań kostnych u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości*).
Rozdział 5.1 str. 73, str. 75	Ponieważ DEN jest znanym w światowej praktyce klinicznej produktem leczniczym (był on także stosowany w Polsce w chemioterapii niestandardowej) stosowanym w zapobieganiu powikłaniom kostnym, o czym świadczą badania przedstawione w *Analizie klinicznej* oraz ze względu na fakt, że nie istnieje obecnie żadna refundowana technologia opcjonalna uzasadnione jest wnioskowanie o szybkim rozpowszechnieniu tej technologii w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją. W związku z powyższym w scenariuszu nowym udział w rynku dla DEN przyjęto na poziomie 90% rocznie. W analizie wrażliwości testowano także warianty, gdy udziały w rynku wyniosą 80% lub 100%. Zatem założenie o wysokim udziale w rynku przyjęto konserwatywnie, na podstawie udowodnionej skuteczności DEN w analizowanym wskazaniu oraz braku technologii opcjonalnych.

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy[6]

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

[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.)

* 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.

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.