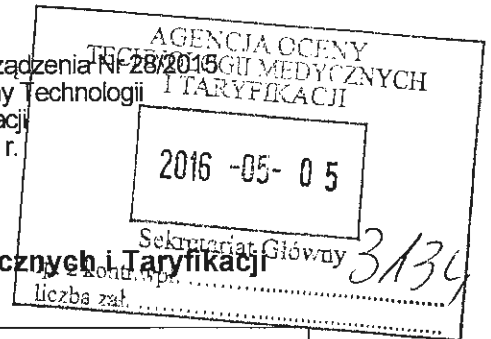


Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii  
Medycznych i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.



**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.3.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku <b>Prolia (denosumab)</b> we wskazaniu: „Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: • po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub • z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub • z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.”.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty 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<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: ..... Monika Pokrzepa

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

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostają we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- 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.

..... Ja, Monika Pokrzepa, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą na podstawie umowy o pracę. Jednocześnie oświadczam, że ani ja ani żaden z członków mojej rodziny nie posiada żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani osobami, które zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, zstępnymi i wstępnymi w linii prostej ani z osobami, z którymi pozostają we wspólnym pożyciu.

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

  
Monika Pokrzepa-Opuchlik

Dyrektor Medyczny

Data składania i podpis osoby składającej DKJ .....5 maja 2016 r.

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 8	Analizy zostały zakończone w grudniu 2015 roku, w marcu 2016 nastąpiło jedynie ich uzupełnienie względem wskazanych braków w kontekście wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Dokonane uzupełnienia zostały wskazane w odpowiedzi na pismo MZ PLR.4600.144.(6).2016/MKR.
Str. 23	Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji „punkt” 2: Wynik podany w analizie klinicznej dla badania FREEDOM odnośnie do występowania nowych lub pogarszających się złamań kręgowych to RR, a nie OR. Zgodnie z analizą kliniczną RR [95%CI] dla tego punktu końcowego wynosi 0,33 [0,26; 0,42], natomiast OR wyliczony z zastosowaniem tego samego narzędzia, co RR wynosi 0,31 [0,25; 0,40]. Definicja RR wskazuje, że jest to stosunek prawdopodobieństw wystąpienia danego zdarzenia w grupie badanej i kontrolnej. Zgodnie z tym RR dla omawianego punktu końcowego wynosi: $94/3902$ podzielone przez $285/3906 = 0,33016$ . Z kolei OR jest stosunkiem szansy wystąpienia danego zdarzenia w grupie badanej i kontrolnej (gdzie szansą jest stosunek wystąpienia danego zdarzenia do jego niewystąpienia). Zgodnie z tym OR wynosi: $94/3810$ podzielone przez $285/3621 = 0,31346$ . Drobne różnice w obliczeniach mogą wynikać ze stosowania różnych narzędzi do obliczeń.
Str. 24, akapit 3.	Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji „punkt” 4: W analizie klinicznej wyniki poszczególnych badań dla punktów końcowych, które nie wystąpiły u żadnego z pacjentów nie podawano wartości RR/RD (AKL, strony 50–52 oraz AKL Aneks, strony 121–158). Wynik RR/RD został natomiast ujęty w ramach metaanaliz. Podejście do badań, w których danych punkt końcowy w ogóle nie wystąpił lub wystąpił u każdego z chorych jest dyskusyjne, a jednym z możliwych do zastosowania rozwiązań jest dodanie wielkości $\frac{1}{2}$ do każdej z komórek 2x2, co uczyniono w ramach metaanalizy. Wyniki tego rodzaju były pomijane w metaanalizach.

<p>Str. 32</p>	<p><b>Badanie ADAMO dostarcza wiarygodnych danych odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu stosowanego u mężczyzn.</b></p> <p>Należy pamiętać, że kliniczne istotne punkty końcowe były ujęte i analizowane w ramach ADAMO. W ramach badania, oprócz zmiany BMD, oceniano także punkty końcowe związane z występowaniem złamań, m.in. nowe złamania kręgosłupa i złamania kliniczne. Brak uzyskania istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC jest prawdopodobnie spowodowany niską liczebnością grup pacjentów.</p> <p>Badanie ADAMO wykazało, że w populacji mężczyzn stosowanie DENO w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększa BMD w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej. Uzyskane wyniki wskazują, że obserwowana poprawa w zakresie BMD po 12 mies. stosowania DENO u mężczyzn z osteoporozą jest podobna do wyników uzyskanych po 12-miesięcznej terapii DENO w populacji kobiet (5,7% vs 6,7% w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, 2,4% vs 3,2% w obrębie biodra oraz 2,1% vs 2,7% w obrębie szyjki kości udowej). Można zatem wnioskować, że <b>podobny dla obu płci wpływ DENO na gęstość mineralną kości będzie odpowiadać także podobnym odległym efektem terapeutycznym wyrażonym redukcją ryzyka wystąpienia złamania</b>, które w grupie kobiet leczonych DENO było znamienne niższe niż w grupie pacjentek stosującej PLC.</p> <p>Dostępne są także wyniki 12-miesięcznego przedłużenia badania ADAMO (łączny okres obserwacji 24 miesiące). U pacjentów z grupy DENO obserwowano systematyczny wzrost gęstości mineralnej zarówno w fazie RCT, jak również w fazie przedłużenia badania. W przypadku pacjentów przypisanych do grupy PLC, rozpoczęcie leczenia DENO (po wcześniejszym stosowaniu PLC) związane było ze znacznym wzrostem wartości wskaźnika BMD.</p> <p>Należy także zwrócić uwagę, że <b>populacja mężczyzn jest przedmiotem zainteresowania Ministerstwa Zdrowia</b>, które na początku tego roku wydało zlecenie dla AOTMiT odnośnie do wykonania analizy opłacalności denosumabu w populacji mężczyzn (znak pisma PLA.4604.549.2015.1.KKU; 15.01.2016; zlecenie nr 054/2016). Ponadto, chcielibyśmy podkreślić, że w czasie spotkania w Ministerstwie Zdrowia 28 stycznia br. zostaliśmy zapytani o możliwość rozszerzenia populacji o mężczyzn. Zatem przygotowany raport jest zgodny z oczekiwaniami Ministerstwa Zdrowia.</p>
<p>Str. 40 (Częstość złamań)</p>	<p>Analogiczne dane dotyczące częstości złamań zostały zastosowane w poprzednich analizach w 2011 i 2014 roku dla denosumabu i nie były kwestionowane w ramach weryfikacji Agencji. Jednocześnie poziom szczegółowości potrzebnych danych pozwalał przypuszczać, że brak jest podobnych informacji dotyczących populacji Polski. Stąd brak przeprowadzonej aktualizacji w tym zakresie.</p> <p>Poziom szczegółowości danych z badania Kanis 2012 jest zbyt niski do bezpośredniego zastosowania w obliczeniach modelu. Dodatkowym poważnym ograniczeniem tego badania jest dokonana standaryzacja</p>

	<p>wiekowa zgromadzonych danych. Należy zauważyć, iż uzyskany dla Szwecji standaryzowany współczynnik częstości występowania złamania biodra wynosi 539/100 000 pacjentów i odpowiada pacjentom w wieku 70 lat (zgodnie z badaniami Kanis 2000, 2001 i 2004 prawdopodobieństwo złamania biodra u pacjentów w wieku 70 lat wynosi 460/100 000 pacjentów natomiast u pacjentów w wieku 75 lat wartość ta wzrasta do 1010 / 100 000).</p> <p>W związku z powyższym <b>wartości współczynników z badania Kanis 2012 są w znacznym stopniu zaniżone względem parametrów właściwych do zastosowania w modelu.</b> Nie ma możliwości zastosowania wprost w obliczeniach danych z badania Kanis 2012 w modelu. Stosowanie możliwej do wyznaczenia relacji pomiędzy częstością złamań biodra w Polsce i Szwecji do zastosowanych w modelu danych obarczone jest niepewnością, niemniej jednak w obliczu danych z badania Kanis 2012 może być uzasadnione.</p> <p>Należy jednak zauważyć, iż w ramach obliczeń przedstawionych w analizie weryfikacyjnej 2,4-krotnie (dla kobiet) i 1,9 krotnie (dla mężczyzn) zmniejszono wartości prawdopodobieństw zastosowanych w modelu wnioskodawcy. Współczynnik ten, który został uzyskany dla złamania biodra zastosowano do wszystkich typów złamań w modelu, co nie wydaje się w pełni uzasadnione. Brak jest danych pozwalających na wyznaczenie podobnego współczynnika dla innych rodzajów złamań – możliwe, że w przypadku innych złamań występuje nawet odwrotna relacja w częstości ich występowania. Postępowanie zastosowane w obliczeniach przedstawionych w AWA należałoby potraktować jako maksymalny możliwy do uzyskania ICUR w ramach analizy wrażliwości dla częstości złamań nie zaś jako scenariusz podstawowy. Pośrednim scenariuszem właściwym do rozważenia w ramach analizy jest zastosowanie korekty zastosowanych w modelu częstości złamań biodra (na co pozwalają dane kliniczne) oraz utrzymanie oryginalnych wartości dla pozostałych złamań (z powodu braku danych polskich).</p>
<p>Str. 40 (Ryzyko złamań)</p>	<p>Należy podkreślić, że zastosowane w analizie podejście przy szacowaniu ryzyka względnego złamań na podstawie T-score poniżej zdefiniowanej wartości jest analogiczne do postępowania przyjętego w dwóch poprzednich analizach ekonomicznych weryfikowanych przez Agencję w 2011 i 2014 roku przy okazji wcześniejszych procesów refundacyjnych dla Prolii. Nigdy dotąd zasadność zastosowanego podejścia obliczeniowego nie była kwestionowana przez Agencję, przedstawione w analizie uzasadnienie zastosowanych przeliczeń było uznane za wystarczające i poprawne.</p> <p>Powtarzając zatem uzasadnienie zawarte w dokumencie analizy ekonomicznej, należy podkreślić, iż zastosowane w analizie podejście ma czysto matematyczne podstawy i wynika z własności rozkładu zmiennej T-score oraz zależności pomiędzy tą zmienną a ryzykiem złamania. Mianowicie zmienna T-score charakteryzuje się rozkładem normalnym, zaś związek pomiędzy wartością T-score a ryzykiem wystąpienia złamania ma rozkład wykładniczy. W konsekwencji pacjenci</p>

	<p>charakteryzujący się poziomem T-score na poziomie średniej tego parametru (w populacji o T-score poniżej zadanego progu) uzyskają w wyniku prostego przeliczenia wartość ryzyka złamania poniżej wartości średniej tego parametru w rozpatrywanej populacji (zgodnie z nierównością Jenssen'a). Dlatego do wyznaczenia ryzyka złamania na poziomie wartości średniej tego parametru należy dokonać przeliczenia na podstawie T-score poniżej zdefiniowanej wartości wyznaczonej na podstawie nierówności Jenssen'a.</p> <p>W związku z powyższym proste przeliczenie średniej wartości T-score na ryzyko złamania wiąże się z nieprawidłowym niedoszacowaniem tego ryzyka. W obliczeniach analizy uwzględniono zachodzenie nierówności Jenssen'a pomiędzy analizowanymi parametrami i przeliczenia te określono jako „ryzyko dla populacji o wartości T-score poniżej zdefiniowanej wartości”. W wyniku takiego postępowania określono ryzyko dla populacji odpowiadającej charakterystyce badania FREEDOM.</p>
<p>Str. 40/41 (Modelowa nie przeżycia)</p>	<p>Czas trwania podwyższonej śmiertelności określony został na 8 lat na podstawie danych z badań Kanis 2003, Kanis 2004.</p> <p>W badaniu Kanis 2003 analizie poddano 160 000 złamań biodra u kobiet i mężczyzn powyżej 50 roku życia. W badaniu Kanis 2003 uwzględniono 8-letni interwał czasowy. Zgodnie z wynikami tego badania śmiertelność po złamaniu zmniejsza się w ciągu okresu 6 miesięcy, ale pozostaje wyższa od śmiertelności w populacji ogólnej. Zgodnie z wynikami kontynuacji badania Kanis 2003 – Kanis 2004, po krótkim okresie redukcji ryzyka, śmiertelność pacjentów po złamaniu wzrasta z wiekiem a jej wskaźnik jest podwyższony względem populacji ogólnej na porównywalnym poziomie do śmiertelności w pierwszym roku po złamaniu biodra. Poniżej przedstawiono wykres z badania Kanis 2004, na którym widać wyraźne podwyższenie śmiertelności w ciągu 8 lat od złamania.</p>

### Mortality (rate/1000)

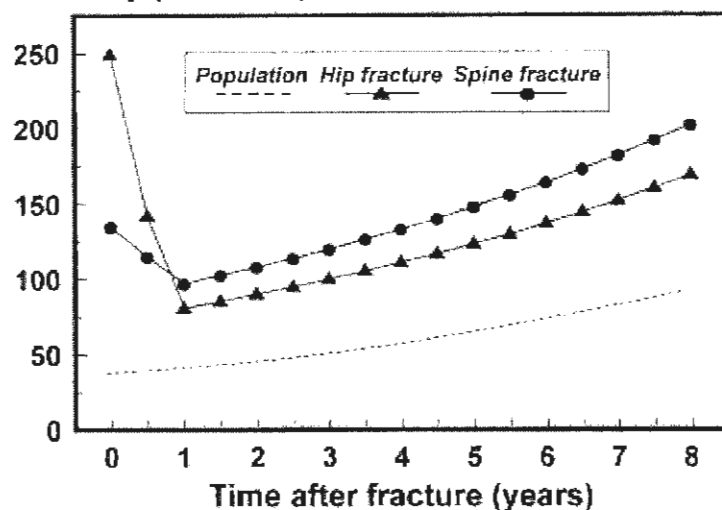


Fig. 1 Pattern of mortality in the general population and following hospitalization for vertebral or hip fracture in women at the age of 78 years. Note the steep decrease in mortality following the fracture. At a nadir value, mortality increases thereafter at a rate greater than that of the general population

Przywołane w AWA badanie Michaelsson 2014 zostało przeprowadzone na 286 parach bliźniąt niezgodnych pod względem występowania złamania biodra. Ze względu na znikomą liczbę złamań biodra uwzględnionych w badaniu Michaelsson 2014 w porównaniu z badaniem Kanis 2003/2004 (286 vs 160 000) oraz specyficzną populację włączono do badania Michaelsson 2014 a także brak odniesienia do populacji ogólnej za zdecydowanie bardziej wiarygodne należy uznać badanie Kanis. Należy zauważyć – co widać na przedstawionym powyżej wykresie – że podwyższona śmiertelność utrzymuje się przez okres co najmniej 8 lat. Można by się zatem zastanawiać nad uwzględnieniem w analizie podstawowej utrzymania wpływu na śmiertelność w horyzoncie dożywotnym. W związku z powyższym przyjęte postępowania w analizie można uznać za konserwatywne.

Str. 41  
(Koszty  
leczenia  
złamań)

Dane przedstawione w opisie analizy należy rozumieć jako dane oryginalne. Należy zauważyć, że na prośbę wyrażoną w piśmie MZ PLR.4600.144.(6).2016/MKR rozwinięto zawarte w dokumencie analizy opisy zarówno badania OSTEOPOROZA 2009 jak i danych uzyskanych od eksperta. **O wiarygodności danych uwzględnionych w analizie może świadczyć ich wykorzystanie w raporcie Europejskiej Fundacji Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych oraz Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego „Osteoporoza – cicha epidemia w Polsce” z 2015 roku** ([http://www.osteoporoza.pl/attachments/1907\\_Raport\\_System\\_OP\\_Minist-7\\_2015.02.10.pdf](http://www.osteoporoza.pl/attachments/1907_Raport_System_OP_Minist-7_2015.02.10.pdf)). W raporcie tym uwzględnione w analizie koszty leczenia złamań zostały użyte do oszacowania prawdziwych kosztów osteoporozy w Polsce.

W ocenianych analizach uwzględniono analogiczne koszty, wyznaczone

przy zastosowaniu tego samego źródła danych oraz najnowszych danych dotyczących kosztów jednostkowych.

Na podstawie powyższych uwag można stwierdzić, iż nie ma podstaw do kwestionowania przyjętych w analizie ekonomicznej danych w zakresie postępowania przyjętego w odniesieniu do ryzyka złamań oraz modelowania przeżycia a także przyjętych wartości kosztów leczenia złamań.

Zasadna jest natomiast modyfikacja uwzględnionych w analizie częstości występowania złamań. Należy przy tym zaznaczyć, że choć modyfikacja ta jest możliwa w obliczu dostępnych danych z badania Kanis 2012 to wiąże się z pewnymi ograniczeniami opisanymi powyżej.

W szczególności dostępne dane wskazują na występowanie zależności dla złamania biodra, brak jest natomiast danych dotyczących innych złamań. W związku z tym metodyka uwzględnienia danych z badania Kanis 2012 zaproponowana przez analityków Agencji wskazuje na najbardziej pesymistyczny wariant analizy dla częstości złamań.

**Wariantem pośrednim, który należałoby również wziąć pod uwagę jest zastosowanie danych z badania Kanis 2012 w odniesieniu wyłącznie do złamania biodra.**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu opisanych modyfikacji w zakresie częstości złamań w modelu.

Wyniki z perspektywy NFZ:

Parametr	Wartość	ICUR	
		PMO (kobiety)	MOP (mężczyźni)
<b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b>			
<b>Częstość złamań</b>	pop. polska (tylko złamania biodra – wariant pośredni)	<b>43 537</b>	<b>36 141</b>
<b>Częstość złamań</b>	pop. polska (wszystkie złamania – wariant pesymistyczny)	75 474	49 988

Ceny progowe:

- Wariant pośredni: kobiety – **1 845,83 PLN**; mężczyźni – **2 239,39 PLN**
- Wariant pesymistyczny: kobiety– 1 115,04 PLN; mężczyźni– 1 649,20 PLN

Wyniki z perspektywy NFZ + pacjenci:

Parametr	Wartość	ICUR	
		PMO (kobiety)	MOP (mężczyźni)
<b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b>			
<b>Częstość złamań</b>	pop. polska (tylko złamania biodra – wariant pośredni)	<b>66 428</b>	<b>54 658</b>
<b>Częstość złamań</b>	pop. polska (wszystkie złamania – wariant pesymistyczny)	114 921	75 517

Str. 42/43  
(Obliczenia własne Agencji)



	<p>Ceny progowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wariant pośredni: kobiety – <b>1 285,01 PLN</b>; mężczyźni – <b>1 560,53 PLN</b></li> <li>• Wariant pesymistyczny: kobiety – 777,59 PLN; mężczyźni – 1147,34 PLN</li> </ul> <p>Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem proponowanego RSS zarówno z perspektywy wspólnej jak i perspektywy płatnika publicznego. Należy zauważyć, że za główną perspektywę analizy ekonomicznej należy rozumieć perspektywę płatnika – co wielokrotnie było podkreślane przez Agencję.</p> <p>Niezależnie od przyjętej perspektywy, nawet w najbardziej pesymistycznym scenariuszu dla maksymalnie obniżonej częstości złamań w modelu wyznaczony <b>współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.</b></p>
<p>Str. 47, tabela 28 (str. 46)</p>	<p>Odsetek pacjentów diagnozowanych na podstawie kryteriów innych niż BMD T-score określony został na podstawie badania Papierska 2010, w którym wskazano odsetek 14% pacjentów, u których rozpoczęto leczenie bisfosfonianami bez wykonania badania DXA, przy czym przyczyną rozpoczęcia leczenia było przebyte złamanie osteoporotyczne. Nie odnaleziono wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie potencjalnego wzrostu liczebności populacji wynikającego z możliwości diagnozy na podstawie ryzyka przyszłych złamań. Przywołana przez AOTMiT publikacja Berry 2010 faktycznie wskazuje na prawie 2-krotny wzrost populacji kwalifikującej się do leczenia, jednak należy zauważyć, że kryteria uwzględnione w badaniu Berry 2010 (NOF 2008) różnią się od kryteriów diagnostyki osteoporozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wg polskich wytycznych: określenie 10-letniego ryzyko złamań (niezależnie od obecności złamań) z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie &gt;10%</li> <li>• wg wytycznych NOF 2008: określenie 10-letniego ryzyko złamań z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie &gt;20% lub określenie 10-letniego ryzyko złamań biodra z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie &gt;3%.</li> </ul> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę, że opublikowane dane w zakresie potencjalnego wzrostu liczebności populacji kwalifikowanej do leczenia wykazują znaczące różnice, np. w badaniu Bruyere 2012 wykazano 30% wzrost, przy czym również w tym badaniu kryteria kwalifikacji różnią się od polskich wytycznych.</p> <p>Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że ewentualne niedoszacowanie liczebności populacji w wyniku powyższych ograniczeń, jest prawdopodobnie rekompensowane przez konserwatywne przyjęcie odsetka wzrostu populacji leczonych kobiet na poziomie jak w wyniku poprzedniego rozszerzenia wskazania refundacyjnego. Jak słusznie zauważyła Agencja, wnioskowane rozszerzenie skutkować będzie spełnieniem kryteriów refundacyjnych przez pacjentki z mniej zaawansowaną chorobą, a zatem względny wzrost populacji leczonych kobiet może być niższy niż przy wcześniejszym rozszerzeniu kryteriów.</p>

<p>Str. 47-48, tabela 28 (str. 46), rozdz. 6.3.3</p>	<p>W przypadku prognozy sprzedaży zazwyczaj wykorzystuje się prognozę logarytmiczną w celu uwzględnienia wysycania się rynku. Biorąc pod uwagę dane z ostatnich 5 miesięcy dostępne w momencie składania analizy, tj. od kwietnia do sierpnia 2015 roku wydaje się, że wielkość sprzedaży uległa stabilizacji, co dodatkowo przemawia za zastosowaniem logarytmicznej prognozy.</p> <p>Niemniej jednak, w świetle dotychczasowych danych nie można wykluczyć liniowego wzrostu sprzedaży w kolejnych miesiącach, w szczególności biorąc pod uwagę dane sprzedażowe z okresu od września do grudnia 2015 roku (nieдоступnych w momencie składania analizy) zaobserwować można dalszy wzrost sprzedaży denosumabu.</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę, że obliczenia własne przeprowadzone przez Agencję przeprowadzono niekonsekwentnie i niezgodnie z uwagą na str. 47 – mianowicie zastosowano prognozę liniową jedynie dla danych z drugiego okresu refundacji, natomiast dla danych z okresu pierwszego zastosowano prognozę logarytmiczną, zawyżając w ten sposób wzrost liczebności populacji pomiędzy pierwszym i drugim okresem refundacji, a co za tym idzie również prognozowany wzrost liczebność i populacji wynikający z wnioskowanego poszerzenia kryteriów refundacyjnych. Właściwym podejściem byłoby zastosowanie liniowego wzrostu sprzedaży zarówno do pierwszego jak i drugiego okresu refundacji. Przeprowadzona prognoza w oparciu o dostępne dane sprzedażowe NFZ (do stycznia 2016) wskazują, że <b>wydatki inkrementalne</b> wyniosą 3,4 mln zł w 2016 roku, 13,3 mln zł w 2017 roku oraz 17,8 mln w 2018 zł, a więc <b>będą niższe niż wydatki prognozowane w analizie podstawowej</b>.</p> <p>Wyniki dla perspektywy NFZ, wariant z RSS:</p> <table border="1" data-bbox="406 1182 1356 1361"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> <th>2016</th> <th>2017</th> <th>2018</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b></td> <td></td> <td>4,0</td> <td>15,9</td> <td>17,9</td> </tr> <tr> <td><b>RSS w scen. istniejącym</b></td> <td><b>Bez RSS</b></td> <td>2,2</td> <td>14,1</td> <td>16,0</td> </tr> <tr> <td><b>Prognoza sprzedaży</b></td> <td><b>liniowa</b></td> <td>3,4</td> <td>13,3</td> <td>17,8</td> </tr> <tr> <td><b>Obie zmiany jednocześnie</b></td> <td><b>Jak wyżej</b></td> <td><b>1,3</b></td> <td><b>10,5</b></td> <td><b>14,5</b></td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wartość	2016	2017	2018	<b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b>		4,0	15,9	17,9	<b>RSS w scen. istniejącym</b>	<b>Bez RSS</b>	2,2	14,1	16,0	<b>Prognoza sprzedaży</b>	<b>liniowa</b>	3,4	13,3	17,8	<b>Obie zmiany jednocześnie</b>	<b>Jak wyżej</b>	<b>1,3</b>	<b>10,5</b>	<b>14,5</b>
Parametr	Wartość	2016	2017	2018																						
<b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b>		4,0	15,9	17,9																						
<b>RSS w scen. istniejącym</b>	<b>Bez RSS</b>	2,2	14,1	16,0																						
<b>Prognoza sprzedaży</b>	<b>liniowa</b>	3,4	13,3	17,8																						
<b>Obie zmiany jednocześnie</b>	<b>Jak wyżej</b>	<b>1,3</b>	<b>10,5</b>	<b>14,5</b>																						
<p>Str. 48, tabela 28 (str. 46)</p>	<p>W świetle danych dostępnych w momencie składania analizy (dane dla pierwszego roku od poprzedniego poszerzenia kryteriów refundacyjnych, tj. do sierpnia 2015 roku) wydawać się mogło, że nastąpiła stabilizacja sprzedaży denosumabu – od kwietnia do lipca 2015 roku sprzedaż utrzymywała się na stałym poziomie, a w sierpniu nastąpił spadek sprzedaży o 20%. W świetle danych z kolejnych miesięcy - od września do grudnia 2015 roku (nieдоступnych w momencie składania analizy) widoczne jest, że stabilizacja sprzedaży jednak jeszcze nie nastąpiła. W konsekwencji dopuszczalne jest zastosowanie liniowego trendu sprzedaży, jednak jak wykazano wyżej, w wyniku zastosowania liniowego trendu sprzedaży inkrementalne wydatki nie zmieniły się znacząco.</p>																									
<p>Tabela 28 (str. 46)</p>	<p>Przyjęte zakresy zmienności uzasadnione zostały w stosownych rozdziałach, w których omówione zostały szczegółowo poszczególne parametry i dostępne źródła danych.</p>																									

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

ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

<sup>6</sup> 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.)

---

ogólnych.