

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

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4350.7.2016
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku <b>Spiolto Respimat (tiotropium + olodaterol)</b> we wskazaniu: „Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).”

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 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:**

.....  
HONIKA CZAPSKA

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

o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Spiolto Respimat (tiotropium + olodaterol) we wskazaniu: „Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).”

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

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.4350.7.2016.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym 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 pozostaję 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 wiązą 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.

Prokurent Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** .....

31.05.2016 W. Czajka

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.1, str. 22	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u></p> <p>„W kryteriach włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawca uwzględnił jedynie badania z randomizacją. W selekcji nie wzięto pod uwagę innych typów badań, w tym badań obserwacyjnych. Mimo, iż badania obserwacyjne cechują się niższą wiarygodnością, niż RCT, to ich wyniki mogą stanowić dodatkowe źródło informacji nt. skuteczności terapii.”</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTMiT:</u></p> <p>W AKL Wnioskodawcy zaznaczono, iż do analizy dodatkowej zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, w tym m.in. dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne) [str. 23-24 AKL]. Jednakże w procesie wyszukiwania nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani postmarketingowych analizujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji.</p>
Rozdział 4.1.4, str. 27	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u></p> <p>„W AKL wnioskodawcy dla oceny jakości życia wg SGRQ ogółem zidentyfikowano niespójności w wynikach metaanalizy dla 24 i 52 tygodnia leczenia między oszacowaniami autorów publikacji Buhl 2015 i Singh 2015, a wynikami metaanaliz wnioskodawcy z wykresów w rozdziale 12.2.”</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTMiT:</u></p> <p>Jak słusznie zauważyli Analitycy AOTMiT pomiędzy wynikami metaanaliz przedstawionymi w tabeli dotyczącej oceny jakości życia wg SGRQ a wynikami metaanaliz Wnioskodawcy istnieją niewielkie rozbieżności. W tabeli dotyczącej oceny jakości życia wg SGRQ przedstawione zostały wyniki metaanalizy podane przez autorów publikacji <i>Buhl 2015</i> po 24 tyg. leczenia oraz wyniki metaanalizy zaczerpnięte ze strony <i>ClinicalTrials</i> po 52 tyg. leczenia. Natomiast na wykresach Wnioskodawca przedstawił obliczenia własne. Nieznaczące różnice pomiędzy wynikami metaanaliz zaczerpniętymi odpowiednio z publikacji <i>Buhl 2015</i> oraz ze strony <i>ClinicalTrials</i> a wynikami metaanaliz przedstawionymi na wykresie wynikają prawdopodobnie z wykorzystania innego narzędzia statystycznego do obliczeń [jakość życia wg SGRQ po 24 tyg - wynik z publikacji <i>Buhl 2015</i>: -1,233 (95% CI: -2,313; -0,153); obliczenia własne Wnioskodawcy: -1,27 (95% CI = -2,36; -0,17); jakość życia po 52 tyg.: wynik zaczerpnięty ze strony <i>ClinicalTrials</i>: -0,444 (-1,573; 0,686); obliczenia własne Wnioskodawcy: -0,47 (95% CI = -1,60; 0,66)].</p>
Rozdział 4.1.4., str. 27	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u></p> <p>„W opinii analityków Agencji oszacowanie wyników dla części punktów końcowych w oparciu o model efektów stałych, a dla innych w oparciu o model losowy nie jest właściwe. Wnioskodawca stosując model efektów stałych przyjął pewne założenie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie między poszczególnymi badaniami, w związku z czym, w opinii analityków Agencji, powinien on dokonać pozostałych oszacowań konsekwentnie w</p>

	<p>oparciu o to założenie. W związku z powyższym, w niniejszej AWA, wyniki dla porównań bezpośrednich przedstawiono przy wykorzystaniu modelu efektów stałych.”</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTMiT:</u></p> <p>W przeglądach systematycznych występują różne rodzaje heterogeniczności: kliniczna (uczestnicy, interwencje, punkty końcowe), metodologiczna (projekt badania, ryzyko tendencyjności) oraz statystyczna. Chcąc przeprowadzić meta-analizę wyników należy rozważyć czy nie istnieją kliniczne lub metodologiczne różnice pomiędzy badaniami, które mogą wpłynąć na wynik meta-analizy. Jeżeli badania wydają się być podobne zarówno pod względem metodologicznym jak i klinicznym, przy przeprowadzaniu meta-analizy należy także wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia heterogeniczności statystycznej [1], gdyż posiadane dane mogą nie dawać pełnego obrazu. W przypadku wystąpienia heterogeniczności statystycznej, zgodnie z wytycznymi Cochrane [2] istnieje możliwość:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zastosowania modelu efektów stałych, ale wtedy zostaje zignorowana heterogeniczność statystyczna, a otrzymany wynik może nie być wiarygodny.</li> <li>2. zastosowania modelu efektów losowych, który uwzględnia heterogeniczność, ale nie wyjaśnia jej źródła. Podejście to jest wykorzystywane w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do zidentyfikowania.</li> </ol> <p>W przeprowadzonej analizie na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano różnic zarówno metodologicznych jak i klinicznych. Jednakże dopuszczono możliwość istnienia pewnej heterogeniczności charakterystycznej dla poszczególnych punktów końcowych, której oszacowanie możliwe było jedynie na podstawie testów statystycznych. W związku z tym, gdy dla danego punktu końcowego stwierdzono heterogeniczność statystyczną, zastosowano model efektów losowych, co wydaje się być poprawnym podejściem w tej sytuacji.</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę, że dla tych punktów końcowych, dla których zastosowano model efektów losowych (FVC<sub>trough</sub> po 12 tyg. leczenia, występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych) zastosowanie modelu efektów stałych nie zmienia wnioskowania.</p> <p>Referencje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ryan R; Cochrane Consumers and Communication Review Group. 'Heterogeneity and subgroup analyses in Cochrane Consumers and Communication Review Group reviews: planning the analysis at protocol stage. <a href="http://cccrg.cochrane.org">http://cccrg.cochrane.org</a>, February 2014</li> <li>2. Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions (9.5.3 Strategies for addressing heterogeneity)</li> </ol>
<p>Rozdział 5.2, str.41- 44</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u></p> <p>„Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.”</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTMiT:</u></p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej w AWA przedstawiono wyłącznie z perspektywy</p>

	<p>wspólnej, bez opisu i interpretacji wyników z perspektywy NFZ. Należy podkreślić, iż z perspektywy NFZ terapia podtrzymująca z udziałem produktu leczniczego Spiolto® Respimat® stosowana u pacjentów z POChP stanowi strategię wysoce efektywnie kosztowo w porównaniu do monoterapii tiotropium (TIO) oraz leczenia z udziałem flutikazonu podawanego w jednym inhalatorze z salmeterolem (FLU/SAL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla porównania TIO/OLO vs TIO współczynnik ICUR=11 499 z RSS/ 38 897 bez RSS;</li> <li>• dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL współczynnik ICUR=5 590 z RSS/ 22 760 bez RSS.</li> </ul> <p>Ponadto z perspektywy NFZ koszt stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jest niższy od kosztu stosowania terapii skojarzonych LAMA+LABA.</p>
<p>Rozdział 6.3.3, str. 53</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u></p> <p>„Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić oszacowania uwzględniające wyższy stopień przejmowania udziałów monoterapii TIO oraz połączenia SAL/FLU, niż ten, który założono w wariantcie dodatkowym AWB wnioskodawcy.”</p> <p>„Wyniki oszacowań Agencji wskazują, że przy odsetkach zastępowania wGKS/LABA i LAMA łącznie powyżej 20% wydatki ponoszone przez pacjenta zaczynają przewyższać oszczędności płatnika publicznego (NFZ).”</p> <p><u>Uwaga do komentarza AOTMiT:</u></p> <p>Obliczenia własne Agencji posiadają pewne ograniczenia, które należy wziąć pod uwagę podczas interpretacji wyników scenariusza dodatkowego (wykres 1, str. 54):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W ramach obliczeń własnych Analityków AOTMiT przetestowano podejście uwzględniające wielokrotnie wyższy stopień przejmowania udziałów monoterapii TIO oraz połączenia FLU/SAL (20%-50%) od przyjętego w Analizie wnioskodawcy (10%). Z drugiej strony na str. 52 AWA uznano, że w pierwszej kolejności zastępowane będą terapie skojarzone LAMA+LABA, a w dalszej kolejności TIO oraz FLU/SAL, co potwierdzono opinią ekspertów klinicznych. W związku z powyższym przyjęte odsetki można uznać za znacznie zawyżone. Ponadto nie dokonano obliczeń dla wartości mniejszych niż 10%.</li> <li>• W obliczeniach własnych Analityków Agencji oszacowano, że przy odsetku zastępowania wGKS/LABA i LAMA łącznie na poziomie 20% wydatki ponoszone przez pacjenta są mniejsze niż oszczędności płatnika publicznego, natomiast przy przejmowaniu 30% wydatki ponoszone przez pacjenta przewyższają oszczędności płatnika publicznego. Na tej podstawie wysunięto wniosek, iż przy odsetkach zastępowania wGKS/LABA i LAMA łącznie powyżej 20% wydatki ponoszone przez pacjenta zaczynają przewyższać oszczędności płatnika publicznego (str. 54 AWA). Odsetek, o którym mowa szczegółowo powinien wynosić ok. 26%.</li> <li>• Należy mieć na uwadze, że wyniki wygenerowane na podstawie zmiany łącznego odsetka przejęcia wGKS i LAMA uwzględniają przejmowanie w równym stopniu wGKS i LAMA. Zmiana proporcji przejmowania udziałów pomiędzy FLU/SAL i TIO wpłynęłaby na wyniki i sposób ich interpretacji.</li> </ul>

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

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

#### 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

\* 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.

<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.)