

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.11.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Xospata (gilterytytib) w ramach programu lekowego „Leczenie nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”

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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

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:

Roman Rezmer

Dyrektor ds. Refundacji i Współpracy z Organizacjami Rządowymi Astellas Pharma sp. z o.o.

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

Xospata (gilterytytib) w ramach programu lekowego „Leczenie nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”

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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
OT.4231.11.2021
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego wstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), 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, wstępnego lub wstępnego w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

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

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.3.2.	<p><u>Uwaga:</u> <i>Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania ADMIRAL przeprowadzonego zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną badanie ADMIRAL charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest niezgodna z oceną analityków Agencji, gdyż biorąc pod uwagę brak zaślepienia w badaniu ADMIRAL, dla domen „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów” zasadnym wydaje się wskazanie, iż ryzyko błędu jest niejasne.</i></p> <p><u>Odpowiedź:</u> Badania otwarte nie są definitywnie obarczone ryzykiem błędu systematycznego. Ryzyko błędu systematycznego można ocenić jako niskie przy braku zaślepienia wówczas, gdy brak zaślepienia prawdopodobnie nie będzie miał wpływu na wynik ze względu na rodzaj mierzonych parametrów. „For trials in which outcome assessors were not blinded, the risk of bias will depend on whether the outcome assessment involves judgement, which depends on the type of outcome” [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019]. W <i>Cochrane Handbook</i> wskazano, że na ocenę m.in. punktów końcowych związanych ze śmiertelnością czy punktów końcowych określanych na podstawie testów, nie ma wpływu znajomość interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż z etycznego punktu widzenia brak zaślepienia ma zastosowanie w wielu badaniach prowadzonych wśród chorych onkologicznych i nie wpływa na uzyskane wyniki dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak EFS, OS czy odpowiedź na leczenie.</p> <p>W badaniu <i>ADMIRAL</i> nie przeprowadzono zaślepienia, przy czym w celu uniknięcia błędnej oceny wyników zgodnie z protokołem badania kod randomizacyjny został zatajony przed statystykami aż do momentu zamknięcia bazy danych. W trakcie trwania badania nie oceniano różnic między grupami z wyjątkiem planowanej analizy śródkresowej lub na prośbę niezależnego komitetu monitorującego dane. W badaniu <i>ADMIRAL</i> oceniano przeżycie chorych oraz punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie, którą określano w oparciu o badanie krwi i szpiku kostnego (kryteria Cheson). Punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie oceniano na podstawie badań laboratoryjnych, a nie na podstawie objawów klinicznych. W związku z powyższym ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz oceną punktów końcowych w badaniu <i>ADMIRAL</i> oceniono jako niskie.</p>

<p>Uwaga w kilku miejscach, np.: str. 29, 34, 53, 68</p>	<p>Uwagi dotyczące nieodnalezionych badań bezpośrednio porównujących lub pozwalających na porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji z jednym z komparatorów – CLAG-M.</p> <p>Odpowiedź: Analitycy Agencji przedstawili poglądowo wyniki pochodzące z metaanalizy <i>Zhou 2019</i>, w której analizowano skuteczność i profil bezpieczeństwa kladrybiny w populacji chorych z nawrotową ostrą białaczką szpikową. Jak zauważyli analitycy Agencji „żadne z badań włączonych do metaanalizy Zhou 2019 nie mogło posłużyć do porównania pośredniego z GIL, gdyż w większości badań uczestniczyli pacjenci bez potwierdzonej mutacji FLT3, natomiast w badaniach w których taka subpopulacja była włączana do badania stanowiła mniejszość. Zestawienie wyników z ww. badań z wynikami badania ADMIRAL wiązałoby się ze znacznymi ograniczeniami, a wnioskowanie na tej podstawie byłoby mało wiarygodne”. Powyższe implikuje, iż badania włączone do metaanalizy Zhou 2019 nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej, które uwzględniają populację chorych z ostrą białaczką szpikową; opornością na leczenie lub nawrotem AML oraz potwierdzoną mutacją FLT3. Tym samym Analitycy potwierdzili słuszność założenia przyjętego w analizie wnioskodawcy, że brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego gilterytynybu (dalej również jako: „GIL”) vs CLAG-M dla zdefiniowanej populacji docelowej z mutacją FLT3. Dodatkowo Analitycy. Dodatkowym argumentem jest fakt, iż analitycy Agencji „ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających porównanie GIL i CLAG-M odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych” (str. 71 AWA). Inną sytuacją jest, gdy dla dodatkowych komparatorów w analizie HTA porównanie jest możliwe, a nie zostaje wykonane niż sytuacja, w której wnioskodawca podejmuje próbę przeprowadzenia takiego porównania, które okazuje się być niewykonalne ze względu na brak dowodów. Należy również podkreślić, iż w większości badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu dla CLAG-M uczestniczyli chorzy z nawrotową/ oporną na leczenie AML bez potwierdzonej mutacji FLT3. W pozostałych badaniach uczestniczył niewielki odsetek chorych/około połowa chorych z potwierdzoną mutacją FLT3. W związku z powyższym brak jest badań dla CLAG-M spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej ustalonej na poziomie PICOS. Co istotne, Analitycy Agencji nie zakwestionowali potwierdzonej mutacji FLT3 jako kryterium włączenia dla parametru: populacja zastosowanego w ramach kryteriów selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Jednocześnie, w świetle uwagi Analityków Agencji dotyczącej stwierdzenia, że przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia, warto nadmienić, że zgodnie z zapisami §4 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych, ww. przegląd musi spełniać kryterium zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku.</p>
--	---

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe argumenty, ale również podejście Analityków Agencji wydaje się tym bardziej niezrozumiałe, że odmienne podejście zaprezentowano dla schematu z kładrybiną w odniesieniu do leku Rydapt (midostauryna) ocenianego w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)” (AWA nr OT.4331.1.2019, dalej jako: „AWA dla leku Rydapt”). **W opinii Analityków Agencji, w AWA Rydapt (str. 23): „Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych. Przeprowadzenie porównania ze schematem DAC w ramach indukcji nie było możliwe ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań”.** Dlatego niezrozumiała jest wypowiedź Analityków Agencji dotycząca leku Xospata s.91 – „W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań zasadnym jest przedstawienie w AKL co najmniej zestawienia wyników pochodzących z badań cechujących się znaczną heterogenicznością”. Należy przy tym nadmienić, iż zgodnie z zestawieniem udziałów w rynku poszczególnych schematów leczenia AML w Polsce na podstawie przeprowadzonych ankiet eksperckich (str. 72 AWA Rydapt), schemat DAC stanowił według wszystkich (dwóch) ankietowanych ekspertów, 55% stosowanych indukcji (70 i 40%), natomiast schemat DA 40% (20 i 60%). Przy czym, podobnie jak w przypadku przedmiotowej analizy weryfikacyjnej dla leku Xospata, Analitycy Agencji w AWA Rydapt (str. 24, tab. 13) zaakceptowali kryterium wyłączenia w przeglądzie systematycznym w postaci kryterium wykluczenia: *Pacjenci z nieznanym stanem mutacji FLT3 lub z brakiem mutacji FLT3*, opatrując je komentarzem: *Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym*.

Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę na zmianę podejścia Analityków Agencji w odniesieniu do metodyki badań włączonych do analizy, w przypadku AWA dla leku Xospata, gdyż w porównaniu z AWA Rydapt, Analitycy zaakceptowali uwzględnienie w porównaniu bezpośrednim: badań randomizowanych, badań obserwacyjnych, przeglądów systematycznych, a w porównaniu pośrednim wyłącznie badań randomizowanych (str. 13-14 AKL Rydapt).

Ponadto, analiza informacji dostępnych w domenie publicznej w zakresie technologii lekowych aktualnie ocenianych w ramach prac analitycznych Agencji również wskazuje na niejednolite podejście Analityków Agencji do ww. kwestii. Przykład może stanowić komentarz dotyczący wyboru komparatora zawarty w analizie weryfikacyjnej dla leku Polivy (polatuzumab wedotyny) ocenianego w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83) (AWA nr OT.4231.8.2021) tj. „Należy wskazać, że zgodnie z rozporządzeniem ws wymagań minimalnych wybór komparatora (tj. schematu BR) należy uznać za zasadny. Jest to schemat wymieniany jako schemat użyteczny w określonych przypadkach w amerykańskich wytycznych NCCN 2021, finansowany w Polsce oraz wymieniany przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, jako jedna z opcji terapeutycznych stosowanych w II linii leczenia R/R DLBCL. Brak jest ustalonego standardu postępowania w omawianej grupie chorych. **Wykonanie porównań pośrednich z pozostałymi**

możliwymi do zastosowania terapii w omawianym wskazaniu wiązałyby się z dużą niepewnością. Interpretując wyniki analiz przedstawionych w AWA należy mieć na uwadze omówione powyżej uwagi.”.

W przedłożonej *Analizie klinicznej* Xospata uwzględniono najlepsze dostępne dane, tj. badanie RCT (*ADMIRAL*) porównujące gilterytynib z komparatorami wskazanymi przez ekspertów klinicznych. W badaniu *ADMIRAL* porównano skuteczność i bezpieczeństwo gilterytynibu z chemioterapią ratunkową. W ramach chemioterapii ratunkowej (dalej jako: „ChR”) wysokiej intensywności, chorzy stosowali FLAG-IDA lub MEC, natomiast w przypadku chemioterapii niskiej intensywności chorzy otrzymywali LoDAC lub azacytydynę. ■

W związku z brakiem badań dla CLAG-M w populacji chorych z nawrotową lub oporną AML z mutacją FLT3, w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, tj. badanie RCT porównujące gilterytynib z komparatorami ■
■ Należy zauważyć, że zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*) podejmowanie decyzji klinicznych powinno opierać się na najwyższej jakości dowodach.

Ponadto, definiując komparatory w ramach Analizy problemu decyzyjnego uwzględniono wytyczne praktyki klinicznej, częstość stosowania w polskich warunkach możliwych opcji terapeutycznych w populacji docelowej, dostępność wysokiej jakości badań oraz możliwość wykonania wiarygodnego porównania pośredniego. **W związku z powyższym, w opinii Wnioskodawcy właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii, ■
■ jest komparator uwzględniony w badaniu klinicznym *ADMIRAL*.**

Co więcej, zgodnie z zapisami § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych, aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, zalecane jest „porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną”. Z kolei wytyczne HTA wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji musi być aktualna, istniejąca praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie prawdopodobnie zastąpiony przez ocenianą technologię. **Zatem należy uznać, że komparatory w badaniu klinicznym spełniają zarówno wymogi rozporządzenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, jak i obowiązujących wytycznych HTA, ponieważ: są refundowanymi technologiami opcjonalnymi i jednocześnie najczęściej stosowanymi w populacji docelowej opcjami terapeutycznymi w polskiej praktyce klinicznej oraz są refundowanymi technologiami opcjonalnymi wskazanymi w**

	<p>wytycznych klinicznych i stanowią <u>jedyne</u> technologie opcjonalne, posiadające dedykowane, kontrolowane, randomizowane badanie w populacji dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3.</p> <p>Zatem rozporządzenie o wymaganiach minimalnych aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego jednoznacznie nakłada wymóg porównania się z co najmniej jedną, refundowaną technologią, która może być zastępowana przez technologię wnioskowaną, co oznacza, że nie ma żadnych przepisów prawnych, w ustawie refundacyjnej bądź rozporządzeniu, które zobowiązywałyby wnioskodawcę do przeprowadzenia porównania z każdą, refundowaną technologią opcjonalną.</p> <p>Powyższe wnioski wpływają na to, iż w analizie ekonomicznej nie wykonano porównania opłacalności kosztowej ze schematem CLAG-M. Wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatora (CLAG-M) powinny być określane na podstawie analizy klinicznej. Brak możliwości wykonania porównania z CLAG-M ze względu na brak odpowiednich badań, a tym samym brak dowodów klinicznych, w opinii wnioskodawcy nie powinien skutkować uwagami w części ekonomicznej analiz dotyczącymi nieuwzględnienia tego komparatora.</p>
<p>Uwaga: Rozdział 4.3.</p>	<p>Uwaga: Dodatkowo, istnieje także znaczna niepewność dotycząca wpływu leczenia gilterytynibem na jakość życia pacjentów – zgodnie z badaniem <i>ADMIRAL</i> jakość życia wg EQ 5D 5L mierzona w skali VAS nie uległa zmianie. Niepewność tę podkreślono także w rekomendacjach kanadyjskich (CADTH 2020) i niemieckich (G-BA 2020).</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Ocenę jakości życia przeprowadzono również w oparciu o abstrakty konferencyjne, w których oceniano czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia (TUDD) definiowany jako czas między randomizacją a zgonem lub pierwszym pogorszeniem się stanu zdrowia chorego o minimum 1 jednostkę MCID. Analizę mediany TUDD przedstawiono dla grupy stosującej gilterytynib z podziałem na podgrupy chorych, którzy osiągnęli odpowiedź CR/CRh oraz którzy takiej odpowiedzi nie uzyskali (<i>ab. konf. Cella 2019a</i>). Niezależnie od zastosowanego kwestionariusza jakości życia zaobserwowano dłuższą medianę czasu do ostatecznego pogorszenia się jakości życia w podgrupie chorych z CR/CRh w stosunku do podgrupy chorych, którzy nie osiągnęli CR/CRh. Na tej podstawie można wnioskować, iż osiągnięcie odpowiedzi CR/CRh podczas leczenia gilterytynibem wiąże się z dłuższą utrzymującą się jakością życia. Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie w populacji docelowej oraz postępujący charakter choroby, głównym celem terapii jest przedłużenie życia chorych oraz utrzymanie jakości życia.</p> <p>Ponadto, w rekomendacji <i>G-BA 2020</i> także zwrócono uwagę, iż populacja wnioskowana ma niekorzystne rokowania, o czym świadczą krótkie czasy przeżycia chorych. Niemiecka agencja stwierdziła, iż na tle tych faktów uważa się, że gilterytynib wiąże się ze znaczną poprawą czasu przeżycia</p>

	<p>chorych. Nie powinno się zatem interpretować ograniczeń analizy w oderwaniu od korzyści jakie niesie ze sobą terapia w zakresie kluczowych punktów końcowych.</p>
<p>Uwaga: Rozdział 4.3.</p>	<p>Uwaga: <i>W niemieckich rekomendacjach refundacyjnych G-BA 2020 zwrócono także uwagę na szereg ograniczeń związanych z badaniem ADMIRAL, m.in. wskazano, że poza przeżyciem całkowitym, wszystkie oceniane punkty końcowe badania są związane z niepewnością, w szczególności ze względu na krótki okres obserwacji w grupie kontrolnej oraz z powodu dużej ilości brakujących danych i cenzurowania, zwłaszcza w ramieniu kontrolnym.</i></p> <p>Odpowiedź: Przeżycie całkowite jest jednym z najbardziej klinicznie istotnych punktów końcowych, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. W porównaniu z analizą pierwotną (<i>Perl 2019</i>) dla daty odcięcia 2018 r. w raporcie HTA uzupełniono dane o ██████████ ██████████ ██████████ ██████████</p> <p>W związku z powyższym krótszy okres obserwacji dla pozostałych punktów końcowych jest niewielkim ograniczeniem analizy. Niemiecka agencja G-BA finalnie wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla gilterynibu wskazując, iż w badaniu ADMIRAL wykazano istotne statystycznie przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu z chemioterapią ratunkową, co stanowiło podstawę do stwierdzenia znacznej dodatkowej korzyści leku.</p> <p>Należy również nadmienić, iż gilterytynib we wnioskowanym wskazaniu, został pozytywnie oceniony przez zagraniczne agencje oceny technologii medycznych tj. <i>pCORD2020/CADTH, HAS 2020, NICE 2020, SMC 2020.</i></p>
<p>Uwaga: Rozdział 5.3.1., Rozdział 12.</p>	<p>Uwaga: <i>„Głównym argumentem przemawiającym za pominięciem w analizie [ekonomicznej] schematu CLAG-M jest zatem niewystarczająca w opinii wnioskodawcy liczba ekspertów wskazujących na jego stosowanie. Należy przy tym wskazać, że w szacowaniu kosztu leczenia po progresji uwzględniono schemat MEC-VEL, AZA i merkapropurynę – każda z tych opcji terapeutycznych wskazywana była wyłącznie przez jednego eksperta.”</i></p> <p>Odpowiedź: Głównym argumentem przemawiającym za pominięciem w <i>Analizie ekonomicznej</i> schematu CLAG-M jest brak badań umożliwiającym porównanie interwencji z tym komparatorem, a tym samym uniknięcie niespójności między tą częścią raportu a <i>Analizą kliniczną</i>. ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████</p>

	<p>[REDACTED] niż wynikałoby to z interpretacji analityków Agencji.</p> <p>Porównanie kwestii braku uwzględnienia schematu CLAG-M w <i>Analizie ekonomicznej</i> z jednoczesnym uwzględnieniem w kosztach po progresji schematów [REDACTED] jest niezasadne. Brak schematu CLAG-M w <i>AE</i> jest następstwem braku dowodów klinicznych, a tym samym braku możliwości określenia wyników zdrowotnych dla tej technologii w porównaniu z interwencją wnioskowaną. Niemniej schemat ten został uwzględniony ([REDACTED] [REDACTED]) w <i>Analizie wpływu na budżet</i>. Pod względem kosztowym został on tym samym uchwycony w raporcie. Uwzględnienie schematów stosowanych po progresji ma jedynie wymiar kosztowy, zatem należy wskazać na spójność w raporcie Wnioskodawcy co do uwzględnienia w aspekcie kosztowym wszystkich opcji terapeutycznych, czy to stosowanych przed progresją czy po progresji, [REDACTED].</p>
Rozdział 10, Tabela 44	<p>Na dzień złożenia niniejszego formularza, Wnioskodawca pragnie przekazać, iż w następujących krajach UE i EFTA produkt leczniczy Xospata jest objęty refundacją:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

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

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

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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.

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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)

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.