

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.30.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”

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:
.....**Marta Dąbrowska**.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”.

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)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- 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

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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże 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, Marta Dąbrowska, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen, będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na stanowisku Value& Market Access Manager.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI


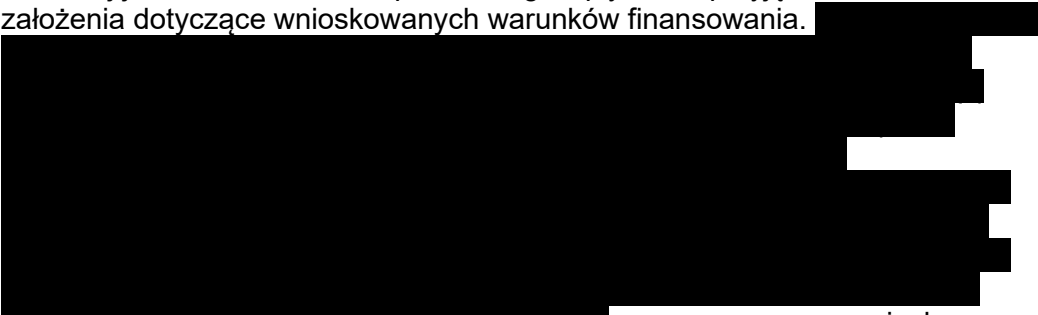
.....

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
<p>Rozdział 3.1.2.1, str. 13 Rozdział 3.1.2.3, str. 15</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„Komentarz analityka Agencji: należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z obwieszeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku, produkt leczniczy Xgeva (denosumab) (kod EAN: 05909990881789) był finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu C, we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D.48.0). Natomiast zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ (tj. z dnia 21.06.2021 r., aktualnym na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) aktualnie lek Xgeva (denosumab) nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu, w związku z czym</i> </p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Rzeczywiście, w chwili obecnej produkt denosumab nie jest refundowany we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D.48.0). Sytuacja ta jednak ma charakter przejściowy, gdyż zgodnie z informacją Ministerstwa Zdrowia „OBWIESZCZENIE REFUNDACYJNE NR 58 (1 LIPCA 2021 r.) STATYSTYKI”, dotyczącą zmian w wykazie leków refundowanych, „Obecnie trwają prace w zakresie udostępnienia leku Xgeva (denosumab) w ramach innego trybu finansowania tak, aby szpitale miały możliwość kontynuowania terapii tym lekiem.” (https://www.gov.pl/). Niemniej jednak nie ma to bezpośredniego wpływu na przyjęte w analizie założenia dotyczące wnioskowanych warunków finansowania.  proponowane we wniosku refundacyjnym dla leku Xgeva warunki finansowania i tym samym koszt refundacji dla płatnika publicznego nie wymagają zmiany.</p>
<p>Rozdział 3.4.1, str. 21</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„W żadnej z odnalezionej rekomendacji klinicznej nie odniesiono się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego – leczenie dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów. W odnalezionych dokumentach odnoszono się ogólnie do występowania przerzutów guzów litych do kości i zalecają one stosowanie bisfosfonianów (głównie kwas zoledronowy) lub denosumabu. Leczenie powinno zostać rozpoczęte niezależnie od występowania objawów od zdiagnozowanych przerzutów kostnych. W części wytycznych wskazano,</i></p>

iz denosumab może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek (przeciwwskazanie do stosowania bisfosfonianów)."

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Uwaga AOTMiT jest słuszna i powyższa kwestia została wskazana w analizach jako ograniczenie. Jednakże zarówno wskazanie rejestracyjne leku Xgeva (ChPL) jak i pozytywne oceny wniosków dot. RDTL (Opinia nr 19/2019 z dnia 15 marca 2019 r., Opinia nr 137/2020 z dnia 21 października 2020 r.) wydane przez Prezesa AOTMiT wskazują na zasadność stosowania tego leczenia w rozważanej populacji oraz brak różnic w skuteczności terapii w tej populacji względem populacji ogólnej. Ponadto w przytoczonym w ChPL Xgeva badaniu przeprowadzonym na pacjentów z niewydolnością nerek, w tym pacjentach dializowanych, wykazano, że stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu, zatem modyfikacja dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek nie jest wymagana. W związku z tym mimo, iż wytyczne kliniczne w zakresie zastosowania denosumabu odnoszą się głównie do populacji bardziej ogólnej, niż wnioskowana, to jednak należy uznać, że zawiera się ona w zakresie rekomendowanym do zastosowania tego leku, na co zwrócili również uwagę Analitycy AOTMiT, wskazując, że w „wytycznych wskazano, iż denosumab może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek (przeciwwskazanie do stosowania bisfosfonianów)."

Komentarz AOTMiT:

„Przypuszcza się, że udział subpopulacji GL i PCM w populacji ogólnej oszacowano na podstawie liczebności chorych, mogących stosować omawianą terapię we wnioskowanym wskazaniu oraz udziału przejęcia rynku przez denosumab w III roku refundacji. Szczegółowe wyliczenia liczebności populacji ogólnej i subpopulacji nie zostały zawarte w AE wnioskodawcy.”

„Największe ograniczenie AE wnioskodawcy stanowi fakt, iż wnioskodawca założył arbitralnie udziały poszczególnych subpopulacji GL oraz PCM w łącznej populacji (odpowiednio ██████████). Oszacowanie udziałów zostało przeprowadzone na podstawie liczebności chorych, mogących stosować omawianą terapię we wnioskowanym wskazaniu oraz udziału przejęcia rynku przez denosumab w III roku refundacji. Takie założenie, w opinii Analityków Agencji, obarczone jest dużą niepewnością.”

Rozdział
5.1.2, str.
52

Rozdział
5.4, str.
66

Odpowiedź Wnioskodawcy:

Jak podano w Tabeli 10. analizy ekonomicznej wnioskodawcy (str. 41), proporcje populacji z obecnością guzów litych i szpiczaka plazmocytoowego oszacowano na podstawie średnich liczb pacjentów leczonych rocznie denosumabem horyzoncie analizy wpływu na budżet (tj. w latach 1-3). Odpowiednie oszacowania znajdują się też w modelu AWB, zakładka „przepływ sc nowy”. ██████████

Na podstawie powyższych wartości widocznym jest, że proporcja poszczególnych populacji wynosi ok. ██████████.

Warto również wskazać, że modele kosztów-użyteczności denosumabu wykonano oddzielnie dla subpopulacji GL oraz PCM, a założone udziały poszczególnych subpopulacji posłużyły wyłącznie do wyznaczenia średnich ważonych wyników analizy w łącznej wnioskowanej populacji. Dla obu subpopulacji GL oraz PCM wartość ICUR była istotnie niższa (zarówno bez, jak i z RSS), niż obowiązujący próg opłacalności kosztowej technologii medycznych w Polsce, stąd dowolna wartość powyższej proporcji również daje w efekcie

	<p>ICUR wskazujący wyraźnie na kosztową efektywność leku Xgeva (a wartości skrajne dla modyfikacji tej proporcji stanowią wartości ICUR oszacowane dla populacji GL i PCM). W związku z tym, że w analizie zaprezentowano zarówno wyniki dla poszczególnych subpopulacji, jak i wyniki uśrednione (ważone), a założone udziały nie są arbitralne oraz nie wpływają na wnioskowanie z analizy ekonomicznej, zastosowane podejście nie stanowi ograniczenia analizy.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, str. 65</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„Ograniczenie niniejszej analizy stanowi fakt, iż w AE wnioskodawcy nie przedstawiono wszystkich wyników analizy wrażliwości, a wybrano pięć zmiennych (dla każdego z modeli – GL i PCM) o największym wpływie na wyniki modelu.”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: W ramach jednokierunkowej AW w analizie ekonomicznej wnioskodawcy testowano wpływ zmiany pojedynczych parametrów modelu w oczekiwanym (obliczonym lub arbitralnie założonym) zakresie na wyniki inkrementalne. Ze względu na dużą liczbę parametrów testowanych w ramach automatycznej procedury DSA w wersji elektronicznej modelu, celem zachowania przejrzystości w niniejszym raporcie opisano pięć zmiennych (dla każdego z modeli – GL i PCM) o największym wpływie na wyniki modelu (najwyższy wpływ analizowanych parametrów na wyniki modelu został stwierdzony w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy DSA). Niemniej jednak, analiza wrażliwości obejmowała także analizę scenariuszową, mającą na celu eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania (10 wariantów w populacji guzów litych i 13 wariantów dla populacji ze szpiczakiem plazmocytowym). Poza tym, w ramach analizy wykonano także analizę probabilistyczną, w ramach której na drodze 2 000 iteracji testowano jednocześnie kilkadziesiąt parametrów opisanych rozkładami prawdopodobieństwa (guzy lite: 64, szpiczak plazmocytowy: 42), kompleksowo analizując niepewność uwzględnionych danych. Niewątpliwie przeprowadzona analiza wrażliwości obejmowała szeroki zakres parametrów i w wystarczającym stopniu odnosi się do niepewności związanych z uwzględnionymi parametrami. Analiza każdego możliwego wariantu w przypadku rozbudowanego opracowania, uwzględniającego szeroką i zróżnicowaną populację prowadziłaby do uzyskania ogromnego zbioru wyników, których interpretacja byłaby utrudniona.</p>
<p>Rozdział 6.1.2, str. 69</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„[redacted] : źródło danych: [redacted], dane literaturowe (komentarz analityka Agencji: w AWB wnioskodawcy nie wskazano źródeł bibliograficznych tych danych)”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Opis źródła danych dla tego parametru znajduje się na stronie 23 AWB wnioskodawcy. W tym miejscu wskazano [redacted] pacjentów ze szpiczakiem obserwuje się co najmniej jedną zmianę osteolityczną lub zmianę ogniskową kości już w momencie diagnozy, a ostatecznie choroba kostna rozwija się u [redacted] tych chorych. Opisywane wartości znajdują się również w arkuszu MS Excel zawierającym model BIA (zakładka „[redacted]”). Oszacowania eksperckie są spójne z danymi dostępnymi w literaturze, m.in. <i>Nash Smyth 2016</i> (58% spośród nowo zdiagnozowanych pacjentów) oraz <i>Niesvizky 1997</i> (ok. 80% pacjentów z chorobą kostną w przebiegu szpiczaka)</p>

Nash Smyth 2016	Nash Smyth E, Conti I, Wooldridge JE, Bowman L, Li L, Nelson DR, Ball DE. Frequency of skeletal-related events and associated healthcare resource use and costs in US patients with multiple myeloma. J Med Econ. 2016;19(5):477-86.
Niesvizky 1997	Niesvizky R, Warrell RP Jr. Pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. Cancer Invest. 1997;15(1):85-90.

Rozdział 6.3, str. 72	<p>Komentarz AOTMiT: „Zgodnie z treścią wnioskuwanego programu lekowego, do leczenia denosumabem włączani będą pacjenci, u których stan sprawności oceniono na 0-2 wg skali ECOG, natomiast w AWB wnioskodawcy nie odniesiono się do tej kwestii.”</p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Uwzględnienie w oszacowaniu populacji odsetka chorych z właściwym zakresem stanu sprawności (ECOG: 0-2) w przypadku denosumabu jeszcze bardziej skomplikowałoby przeprowadzoną analizę ze względu na wysokie zróżnicowanie populacji, szczególnie w zakresie podgrupy z obecnością guzów litych, która obejmuje kilka jednostek chorobowych, dla których to odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2 może być różny (np. rak gruczołu krokowego, rak piersi, rak płuca, itp.). Zamiast ogólnego ograniczenia populacji docelowej, w analizie przyjęto, że powyższy parametr powinien zawierać się w oszacowaniach docelowych udziałów rynkowych denosumabu we wskazanych populacjach, które domyślnie powinny obejmować wszystkie możliwe czynniki wpływające na liczbę chorych faktycznie otrzymujących ocenianą interwencję tj. np. właśnie określony w programie lekowym stan sprawności, ale również ograniczenia administracyjne wynikające z wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej (program lekowy), liczby ośrodków, w których zostanie on zakontraktowany, dostępu pacjentów do tych ośrodków itp.</p>
-----------------------------	--

Rozdział 6.3, str. 72	<p>Komentarz AOTMiT: „Założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. Parametr dotyczący deklarowanej rocznej wielkości dostaw leku jest niższy niż zakładany w AWB wnioskodawcy poziom sprzedaży. Ponadto, we wniosku wskazano jedynie wielkość dostaw w I i II roku refundacji, natomiast zgodnie z AWB wnioskodawcy długość horyzontu czasowego analizy wynosi 3 lata.”</p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Analitycy Agencji słusznie zauważyli rozbieżność w danych oszacowanych w ramach AWB wnioskodawcy z wartościami podanymi we wniosku refundacyjnym. Brak spójności wynikał z omyłkowego niezaktualizowania deklaracji dostaw wraz z przesłaniem aktualnych analiz farmakoekonomicznych. Jednakże kwestia ta została już zaktualizowana poprzez modyfikację elementów wniosku pismem [REDACTED], w którym przesłano nową odpowiadającą BIA deklarację dostaw, przedstawione w poniższej tabeli.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #ADD8E6;">Liczba opakowań Xgeva (3 fiole a 120 mg) w programie</td> <td style="background-color: black; width: 50px;"></td> <td style="background-color: black; width: 50px;"></td> <td style="background-color: black; width: 50px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">w podziale na wskazania</td> <td style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; background-color: black;"></td> <td style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; background-color: black;"></td> <td style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td>szpiczak mnogi</td> <td style="background-color: black;"></td> <td style="background-color: black;"></td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td>nowotwory lite, w tym:</td> <td style="background-color: black;"></td> <td style="background-color: black;"></td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> </table>	Liczba opakowań Xgeva (3 fiole a 120 mg) w programie				w podziale na wskazania				szpiczak mnogi				nowotwory lite, w tym:			
Liczba opakowań Xgeva (3 fiole a 120 mg) w programie																	
w podziale na wskazania																	
szpiczak mnogi																	
nowotwory lite, w tym:																	

<p>Rozdział 6.3.1, str. 73</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„Nie wskazano czy odnaleziono alternatywne źródła danych dla tych parametrów, w ramach analizy wrażliwości testowano jedynie maksymalny, wskazany przez eksperta wnioskodawcy, odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF w subpopulacji PCM. Nie testowano alternatywnych odsetków pacjentów z chorobą kostną, pacjentów, u których w praktyce rozważa się stosowanie BMA oraz odsetka pacjentów leczonych BF.”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Wskazane przez analityków Agencji parametry oszacowania populacji docelowej dla denosumabu w grupie chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (np. liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym) nie zostały odnalezione w ramach przeglądu literatury. [REDACTED]</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str. 74</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych odsetków pacjentów leczonych kwasem zoledronowym, u których rozliczano terapię ZA w ramach wykazu aptecznego.”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: [REDACTED]</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str. 74</p>	<p>Komentarz AOTMiT: <i>„Ekspert ankietowany przez Agencję, prof. Krzakowski, wskazał, iż liczebność subpopulacji dorosłych pacjentów w stanie sprawności ECOG: 0-2 z rozpoznaniem uogólnionego procesu nowotworowego (IV stopień zaawansowania) – potwierdzone histologicznie lub cytologicznie nowotwory lite z co najmniej jedną potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości, w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów, u której wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynosić około 1 600 chorych (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Natomiast zgodnie oszacowaniami wnioskodawcy liczebność subpopulacji GL w kolejnych latach refundacji wynosić będzie odpowiednio: [REDACTED] pacjentów.”</i></p> <p>Odpowiedź Wnioskodawcy: Najprawdopodobniej podana przez Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w zakresie populacji z obecnością guzów litych odnosi się do jednego punktu czasowego i powinna być traktowana jako populacja maksymalna (docelowa) dla denosumabu. Podany przez eksperta odsetek 80% wydaje się odpowiadać podobnemu kryterium przyjętemu w oszacowaniach przedłożonych przez Amgen: „udział chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym”. Mając to na uwadze widocznym jest, że oszacowania wykonane w ramach tejże analizy wpływu na budżet są generalnie zgodne ze wskazaniem Prof. Krzakowskiego (1 600 vs [REDACTED]).</p>

	rocznie). Natomiast liczby pacjentów rzeczywiście rozpoczynających terapię uwzględniają dodatkowo oszacowane przez ankietowanych ekspertów udziały rynkowe, odzwierciedlające m.in. uwarunkowania systemu ochrony zdrowia oraz preferencje lekarzy. Dlatego przyjęte w obliczeniach liczby pacjentów otrzymujących terapię denosumabem w pierwszych latach refundacji tego leku w rozważanych wskazaniach są odpowiednio mniejsze.

* 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.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

* 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.