

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	<wypełnia analityk>
Tytuł:	<wypełnia analityk>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Krzysztof Adamcewicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: ocena preparatu XGEVA (denosumab) 120mg w 1,7ml we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczące...~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**
- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.~~

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy ■

Umowy o świadczenie usług zarządczych □

Umowy zlecenia □

Umowy o dzieło □

Innej umowy o podobnym charakterze □

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

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, Krzysztof Adamcewicz niniejszym oświadczam, iż wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą dla powyższej technologii, na podstawie umowy o pracę.

Oświadczam, iż ani ja ani żaden z członków mojej rodziny, nie posiadamy żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani z osobami którym zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, z zstępными i wstępnymi z linii prostej ani z osobami z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

⁴ niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKl 29 sierpnia 2012r.



Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Strona 21, tabela 12, zestawienie komparatorów	<p>„Kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem o udokumentowanej skuteczności w przypadku leczenia pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, opornego na leczenie hormonalne (Saad 2004), co zostało potwierdzone również w Rekomendacji nr 56/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r.</p> <p>Zgadza się z zaprezentowanym komentarzem w analizie weryfikacyjnej, że „nie udowodniono również nieskuteczności leków (klodronianu i pamindronianu)”. Pragniemy jednak zwrócić uwagę, że celem badań klinicznych nie jest udawadnianie nieskuteczności, lecz wykazanie skuteczności. Wobec powyższego terapia, dla której nie wykazano skuteczności nie powinna być stosowana, zwłaszcza, jeśli z jej stosowaniem wiąże się występowanie działań niepożądanych.</p>
Str. 23	Pracy Ford 2011 nie włączono do przedłożonej analizy klinicznej, gdyż została ona opublikowana po dacie przeszukania baz informacji medycznej na potrzeby niniejszej analizy klinicznej (maj 2011).
Str. 33 (zastrzeżenie odnośnie kumulacji wyników)	<p>Podając wynik każdego punktu końcowego w nawiasie każdorazowo prezentowano liczbę badań, co pozwala wnioskować, czy dany wynik pochodzi z pojedynczego badania, czy z ilościowej kumulacji wyników.</p> <p>Zmiana terapii przeciwnowotworowej, jest punktem końcowym, dla którego nie podawano definicji w badaniach. Można to tłumaczyć tym, że jest to zdarzenie stosunkowo jednoznaczne w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego. Ponadto należy również zwrócić uwagę, że w/w punkt końcowy ma niewielkie znaczenie kliniczne, i nie jest wykorzystywany przy podejmowaniu decyzji odnośnie zasadności stosowania denozumabu.</p>
Str. 33. (zastrzeżenia odnośnie braku uzasadnienia dla por. pośredniego)	<p>W analizie klinicznej nie wykazano skuteczności pamindronianu i klodronianu, co oznacza, że leki te są preparatami o niepotwierdzonej skuteczności. W tej sytuacji przeprowadzanie porównania pośredniego jest bezzasadne, i może prowadzić do błędnych wniosków. Szczegółowo tą kwestię omówiono w analizie klinicznej:</p> <p><i>„W związku z tym w dalszej analizie, jako komparator dla denosumabu uwzględniony zostanie tylko kwas zoledronowy – jedyny bisfosfonian o udowodnionej skuteczności w rozpatrywanym problemie zdrowotnym”</i></p>
Str. 45 pkt 1	Zgodnie z zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dot. analiz uwzględnionych we wnioskach, przegląd systematyczny dotyczy „opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównywano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej”. W ramach przeglądu nie zawężano strategii wyszukiwania do stosowanych interwencji, a co za tym idzie odnaleziono wszystkie analizy, w których porównywano denozumab z dowolną opcją alternatywną. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w których komparatorem dla denozumabu był pamidornian lub klodronian w związku z czym przedstawiono prace odnoszące się do porównania denozumabu z kwasem zoledronowym. Prezentowany przegląd uzupełniono dodatkowo (poza wymaganiami rozporządzenia) o analizy porównującej kwas zoledronowy z placebo.
Str. 45 pkt 2, 3 i 4.	Minimalne wymagania dot. analiz uwzględnionych we wnioskach nie określają jednoznacznie zawartości przeglądu analiz ekonomicznych. W związku z powyższym, w niniejszej analizie zawarto informacje najbardziej istotne nie uwzględniając informacji drugorzędnych, takich jak źródło finansowania, czy progi efektywności kosztowej. Źródła danych o skuteczności (o ile były dostępne w publikowanych analizach) zamieszczono w rozdziale 4.3.

Str. 45 pkt 5	Nie odnaleziono pracy Xie 2011, gdyż została opublikowana po dacie przeprowadzenia przeglądu analiz ekonomicznych (wrzesień 2011).
Str. 51 tabela, wiersz 6	<p>Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy jedynym preparatem o potwierdzonej skuteczności w omawianym stanie klinicznym jest zoledronian. Stanowisko takie zajął również Prezes AOTM w rekomendacji nr 56/2011 dotyczącej kwasu zoledronowego („<i>Podkreślić należy, że kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem o udokumentowanym działaniu w przypadku chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, opornym na leczenie hormonalne</i>”).</p> <p>Ponadto zoledronian jest aktualnie refundowany w ramach chemioterapii niestandardowej), co dodatkowo sprawia, że jest on właściwym komparatorem zarówno w świetle wytycznych, jak również rozporządzenia Ministra Zdrowia. Pamidronian oraz kłodronian są lekami o nieudowodnionej skuteczności, a co za tym idzie porównanie z tymi lekami mogłoby prowadzić do błędnych wniosków. Leczenie paliatywne stanowiłoby odpowiedni komparator analizy w przypadku, gdyby nie istniało alternatywne leczenie substancją czynną.</p>
Str. 51 tabela, wiersz 10	<p>Chcielibyśmy podkreślić, że jedynym efektem zdrowotnym, dla którego zakładano różnice w efektach pomiędzy denozumabem a zoledronianem były incydenty SRE, co zostało wykazane badaniu Fizazi 2011. Różnice pomiędzy denozumabem a zoledronianem odnośnie QALY oraz LYG są wynikami modelu uzyskanymi w procesie ekstrapolacji wyników badania RCT w dłuższym horyzoncie czasowym zgodnie z najwyższymi standardami modelowania, a nie założeniami modelu. <i>Uzasadnienie dotyczące wpływu występujących powikłań kostnych na jakość i długość życia pacjentów opisano powyżej.</i></p>
Str. 52 tabela, wiersz 15	<p>Uwzględnione w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej, wyniki badania Fizazi 2011 pochodziły z analizy zgodnej z intencją leczenia (<i>intention to treat</i>), a zatem uwzględniały fakt „porzucania” terapii przez pacjentów.</p> <p>W wariancie podstawowym analizy ekonomicznej koszty stosowania terapii obliczono przy uwzględnieniu pełnego (100%) compliance, natomiast efekty zdrowotne przyjęto zgodnie z analizą ITT zakładając, że zwiększenie compliance do 100% nie przynosi dodatkowych korzyści zdrowotnych. Założenie takie ma charakter konserwatywny i zostało przyjęte dlatego, że nie dysponowano danymi odnośnie wpływu compliance na wielkość efektów zdrowotnych (innymi słowy: w badaniu Fizazi 2011 nie przedstawiono analizy w podgrupach w zależności od poziomu compliance).</p> <p>Dane na temat porzucania leczenia wykorzystano jedynie w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, gdzie, w sposób odzwierciedlający przebieg badania Fizazi 2011, zredukowano liczbę przyjętych dawek leku co przekładało się na niższe koszty terapii, pozostawiając efekty zdrowotne jak w analizie podstawowej, gdyż odzwierciedlają one compliance z badania.</p>
Strona 69, Tabela nr 59, trzecie stanowisko	<p>Wg. opinii eksperta XGEVA nie jest skuteczniejsza od kwasu zoledronowego, gdyż nie potwierdzono związku między możliwością opóźnienia w wystąpieniu pierwszego zdarzenia kostnego i możliwością znamienego wydłużenia czasu przeżycia oraz korzystnego wpływu na wskaźniki jakości życia chorych.</p> <p>W świetle wyników najnowszych badań powyższa opinia wymaga weryfikacji. Jak już wcześniej wspomniano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wyniki duńskiego rejestru opublikowane w pracy Nørgaard 2010 wskazują na związek pomiędzy występowaniem SRE a przeżyciem całkowitym. 2. Wpływ powikłań kostnych na jakość życia pacjentów udowodniono w wielu pracach (np. Lothgren 2011).

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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.



⁵ 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.)