

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-17/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)

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 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:

Wiktor Janicki, Dyrektor Finansowy Roche Polska Sp. z o.o.

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

Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gazyvaro (obinutuzumab), 1000mg, 1 fiołka a 40 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5902768001105 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu : „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1).

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:

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. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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.

Roche Polska Sp. z o.o., Prokurent

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

⁵ *niepotrzebne skreślić*

Data składania i podpis osoby składającej DKI

2. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)⁶ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

Agnieszka Brzezińska, Dyrektor ds. Komunikacji Roche Polska Sp. z o.o.

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), 1000mg, 1 fiołka a 40 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5902768001105 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu : „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1).

Czego dotyczy DKI⁷:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym 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 pożyciu⁸:

- 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

⁶ 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.)*

⁷ zaznaczyć tylko 1 pole

⁸ niepotrzebne skreślić

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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.

Roche Polska Sp. z o.o., Prokurent

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Roche Polska Sp. z o.o.

Agnieszka Brzezińska

Prokurent

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
str. 25, 26, 33, 36, 37, 63	<p>AWA: Zastrzeżenia AOTMiT dotyczące zakresu komparatorów uwzględnionego w analizach będących uzasadnieniem wniosku refundacyjnego dla leku Gazyvaro. Opinia, że uwzględnienie tylko rytuksymabu z chlorambucylem i chlorambucylu w monoterapii jako komparatorów wobec obinutuzumabu z chlorambucylem może ograniczać wiarygodność raportu.</p> <p>Odpowiedź:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zgodnie z art.25 pkt.14 lit.c tritet pierwszy Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (dalej „Ustawa refundacyjna”) uzasadnienie wniosku dla leku, który nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, zawiera analizę kliniczną, sporządzoną na podstawie przeglądu systematycznego w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Zgodnie z zapisami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., o wymaganiach minimalnych stawianych analizom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu:

- a. przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z **co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną**, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§4. ust. 3 Rozporządzenia),
- b. analiza podstawowa zawiera: 1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz **porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku**” (§5. ust. 2 Rozporządzenia).

Podsumowując, Ustawa i Rozporządzenie MZ w sprawie wymagań minimalnych nakładają wymóg porównania się z **co najmniej jedną refundowaną technologią**, która może zostać zastąpiona przez technologię wnioskowaną. Co oznacza, że na mocy Ustawy refundacyjnej oraz Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych Wnioskodawca nie został zobowiązany do przeprowadzenia porównania z **każdą refundowaną technologią opcjonalną finansowaną ze środków publicznych** (co wskazano na str. 25 AWA o nr AOTMiT-OT-4351-17/2015).

2. Biorąc pod uwagę obowiązujące wytyczne kliniczne, które jednoznacznie wskazują, że w populacji docelowej może być stosowanych również wiele innych opcjonalnych metod leczenia (różnych schematów chemioterapii) (patrz str. 44-44 APD, str. 84-85 AKL), co potwierdzają również wyniki przeprowadzonego badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych. Dlatego porównanie z innymi komparatorami było rozważane:
 - na etapie analizy problemu decyzyjnego wzięto pod uwagę **wszystkie potencjalne komparatory**,
 - następnie ocenie poddano dostępność danych klinicznych (w pierwszej kolejności badań H2H o wysokim poziomie wiarygodności) i możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania efektywności klinicznej, w tym **przeprowadzono przegląd systematyczny** uwzględniający badania z randomizacją, który **potwierdził brak możliwości** wykonania wiarygodnego porównania pośredniego z innymi schematami opartymi na rytuksymabie (FCR-lite, rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem, rytuksymab z bendamustyną), a także z bendamustyną w monoterapii i chlorambucylem z prednizonem (str44-48 APD, str27, 83-86 AKL).
 - ostatecznie potwierdzono, że możliwość wiarygodnego porównania istnieje tylko dla schematu: **rytuksymab z chlorambucylem** oraz **chlorambucyl w monoterapii** (najtańsza z możliwych do zastosowania technologii co jednoznacznie potwierdza AWA, wnioski autorów AWA przedstawione na str 25).

Należy także zaznaczyć, że brak ograniczenia do wybranych komparatorów na etapie APD prowadziły do podobnych wniosków w zakresie analizy efektywności klinicznej i analizy ekonomicznej – że brak jest danych klinicznych umożliwiających wiarygodne porównanie z tymi opcjami terapeutycznymi. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż AOTMiT, mimo że w AWA wskazuje na brak wykonania przez Wnioskodawcę porównań z innymi technologiami opcjonalnymi, samodzielnie nie przeprowadził żadnego porównania pośredniego, czym samym nie jako potwierdził niską homogeniczność badań uniemożliwiającą uzyskanie

wiarygodnych wyników porównania pośredniego oraz nie wystarczającą (ze względu na niską precyzję oszacowań) do oceny efektywności kosztów obinutuzumabu. (str. 25 oraz str. 55 AWA). Reasumując autorzy AWA potwierdzili, że zakres wybranych komparatorów w analizach jest zasadny (str 25 AWA dot. Zasadności wyboru komparatora).

3. Definiując komparatory w ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono wytyczne praktyki klinicznej, częstość stosowania możliwych opcji terapeutycznych w populacji docelowej w polskich warunkach oraz możliwość wykonania wiarygodnego porównania pośredniego (analiza problemu decyzyjnego: str. 44-48).

W AWA na stronie 26 znajduje się informacja, że wg NFZ wytyczne PTOK 2013 m.in. porównanie z chlorambucylem nie odzwierciedla praktyki klinicznej i nie jest zalecane, jednakże w wytycznych tych ("Przewlekła białaczka limfocytowa", Krzysztof Warzocha) znajduje się zapis: "Jeśli wiek i/lub stan ogólny chorego, i/lub choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii FCR w pełnych dawkach, **zaleca się podawanie Chl** [chlorambucyl] (10 mg/m²/d. w dniach 1.-7. co 4 tygodnie, przez 6-12 miesięcy), zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR (tzw. schemat FCR-Lite) lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej."

Zatem chlorambucyl w monoterapii wymieniony jest tu na pierwszym miejscu. Brak wskazania terapii rytuksymab+chlorambucyl może wynikać z braku aktualizacji wytycznych (obecna wersja pochodzi z 2013 roku).

Poniżej zestawiono argumenty za uwzględnieniem poszczególnych komparatorów.

Tabela 1. Uzasadnienie doboru komparatorów.

Schemat leczenia	Komparator	Udziały w Polsce na podstawie ankiety wśród ekspertów	Uwagi
Rytuksymab z chlorambucylem	TAK	■	Jeden z dwóch komparatorów obecnych w bezpośrednim porównaniu w ramach badania RCT, umożliwiającego wiarygodną porównawczą ocenę skuteczności – optymalna technologia alternatywna, jednocześnie najczęściej stosowana w ocenianym wskazaniu
FCR-lite (rytuksymab, zredukowane dawki fludarabiny i	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego.

	cyklofosfamidu)			
	Rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego.
				Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego – próba <i>MaBLE</i> (doniesienia konferencyjne <i>Leblond 2012, Leblond 2013</i>) porównująca rytuksymab z chlorambucylem vs rytuksymab z bendamustyną nie została opublikowana w pełnym tekście, a doniesienie konferencyjne dotyczy tylko analizy <i>interim</i> , nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia całkowitego lub bez progresji choroby, co uniemożliwia porównanie pośrednie. Wstępne wyniki wskazują natomiast na brak różnic między ocenianymi schematami w zakresie odpowiedzi na leczenie.
	Rytuksymab z bendamustyną	NIE	■	
	Chlorambucyl w monoterapii	TAK	■	Jeden z dwóch komparatorów obecnych w bezpośrednim porównaniu w ramach badania RCT, umożliwiającego wiarygodną porównawczą ocenę skuteczności. Komparator wskazywany także w wytycznych PTOK 2013.
	Chlorambucyl + prednizon	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego.
	Bendamustyna w monoterapii	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego – w badaniu <i>Knauf 2009</i> (publikacje <i>Knauf 2009, Knauf 2012</i> ; doniesienia <i>Knauf 2009a, Knauf 2010</i>) porównującym bendamustynę z chlorambucylem nie

sprecyzowano wymaganych kryteriów odnośnie występowania chorób współistniejących, z powodu których nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Ponadto ocenie poddano młodszych pacjentów (o medianie wieku około 63 lat), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia u nich przeciwwskazań do terapii fludarabiną należy uznać za mniejsze w porównaniu do pozostałych badań. Z tego powodu uznano, że porównanie pośrednie z bendamustyną będzie wiązało się ze zbyt dużymi ograniczeniami.

Przegląd systematyczny potwierdził brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z bendamustyną w monoterapii i bendamustyną z rytuksymabem (str44-48 APD, str83-86 AKL). Powyższe konkluzje potwierdza również dokument ERG dla NICE (dokonana na podstawie modelu centralnego złożonego przez Roche do NICE) (nr ERG, rok).

Należy podkreślić, że brak dowodów klinicznych uniemożliwia wykonanie wiarygodnego porównania schematu obinutuzumab+chlorambucyl z innymi opcjami terapeutycznymi i nie jest możliwe alternatywne podejście pozwalające ominąć to ograniczenie.

NICE po przeanalizowaniu istniejących ograniczeń bezpośrednio wpływających na precyzję oszacowań potwierdził, iż nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z bendamustyną w monoterapii i bendamustyną z rytuksymabem oraz wnioskowania na tej podstawie o efektywności kosztowej obinutuzumabu. Przytoczona na str. 26 AWA opinia NFZ przygotowana dla Ministra Zdrowia potwierdza brak możliwości wykonania porównania terapii z udziałem Gazyvaro z bendamustyną w monoterapii, schematem FCR oraz FC.

4. Brak porównania się w analizie klinicznej i ekonomicznej z innymi komparatorami, a jednocześnie ich uwzględnienie w analizie wpływu na budżet płatnika może być uzasadnione faktem, że wykonawca raportu miał świadomość możliwości zastępowania w praktyce klinicznej tych schematów przez terapię obinutuzumab+chlorambucyl i powyższe wynika z dobrej praktyki wykonywania analizy wpływu na budżet (Wytyczne oceny technologii medycznych, Rozporządzenie o wymaganiach minimalnych). Mimo braku dowodów klinicznych pozwalających wykazać różnice w efektywności klinicznej tych terapii względem obinutuzumabu, można jednak oszacować potencjalny wpływ tego zjawiska na finanse płatnika publicznego, gdyż eksperci kliniczni określili jaki byłby stopień zastępowania poszczególnych terapii przez

	<p>obinutuzumab. Uwzględnienie większej liczby komparatorów w BIA większa wiarygodność oszacowań, mimo generowania rozbieżności w doborze komparatorów.</p>
Str. 55, 63	<p>AWA: Przyjęcie prawdopodobieństwa zgonu w stanie „progresja” z innego badania (str. 55 i 63 AWA)</p> <p>Odpowiedź: Przyjęte postępowanie podyktowane było ograniczeniem danych dotyczących OS z głównego badania CLL11 (w punkcie odcięcia do analizy odnotowano zbyt mało zgonów, aby możliwe było wiarygodne modelowanie OS w długim horyzoncie czasowym na podstawie wykreślonej krzywej K-M. Z drugiej strony, posługując się danymi z innych badań obejmujących populację możliwie zbliżoną do populacji w badaniu CLL11, oszacowano prawdopodobieństwa zgonu w stanie progresja (po zakończeniu leczenia I linii) dla każdej z 3 rozpatrywanych opcji terapeutycznych i prawdopodobieństwo to w grupie otrzymującej G-Clb było wyższe, niż w grupie otrzymujących R-Clb, jak i Clb. Należy uznać to podejście za konserwatywne, w obliczu ograniczonych danych zabezpieczające przed przeszacowaniem skuteczności Gazyvaro względem przyjętych komparatorów.</p>
Str. 55, 63	<p>AWA: Przyjęcie użyteczności stanów zdrowia opartych na badaniu populacji brytyjskiej. (str. 55 i 63 AWA)</p> <p>Odpowiedź: Ograniczona dostępność danych dot. użyteczności stanów zdrowia adekwatnych w jest powszechnym problemem występującym w przypadku większości ocen technologii medycznych. W ramach analizy ekonomicznej dla leku Gazyvaro przeprowadzono wyszukiwanie opracowań dotyczących użyteczności, lecz nie odnaleziono źródeł bardziej wiarygodnych od wykorzystanego w pierwotnym modelu centralnym. W analizie zastosowano jednakże korektę polegającą na ograniczeniu górnych wartości użyteczności maksymalnymi wartościami dla polskiej populacji ogólnej (Golicki 2010). W związku z czym należy uznać, iż przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiadają warunkom lokalnym.</p>
Str. 68	<p>AWA: Powierzchnia ciała w analizie podstawowej (str. 68 AWA).</p> <p>Odpowiedź: AOTMiT zwraca uwagę na zasadność przyjęcia niższej wartości BSA, niż zaproponowana w analizach w wariantcie podstawowym. Trudno jednoznacznie określić, która wartość bardziej odpowiada polskiej populacji docelowej, nie mniej jednak, wpływ zmiany wartości tego parametru na wyniki BIA jest niewielki, co potwierdza analiza wrażliwości (wariant dodatkowy 3, str. 140-144 BIA).</p>
Uwaga ogólna	<p>Dodatkowo informujemy, że na dzień dzisiejszy lek jest już refundowany w 10 krajach: Austria, Dania, Finlandia, Holandia, Islandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania.</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁹

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,	Uwagi
-----------------------	-------

⁹ 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.)

tabeli, wykresu, strony)	

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

