

**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-4350-25/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Striverdi Respimat (olodaterol) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

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:

..... WOJCIECH GRUTA

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku *Striverdi Respimat (olodaterol)* w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Czego dotyczy DKI⁴:

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr AOTMiT-OT-4350-25/2015

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. 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

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~~⁵:

- 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 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.

Prokurent Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI 13.11.2015 K. Gmiz

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6., tabela 9., str. 19 oraz rozdział 4.1.1., tabela 10., str. 20	<p>Uwaga analityka AOTMiT: w AKL pominięto dwie pozostałe substancje refundowane w ramach grupy limitowej 198.0: salmeterol i indakaterol. Porównanie z salmeterolem i indakaterolem byłoby pomocne w kompleksowej ocenie leku w ramach jego finansowania w ramach grupy limitowej 198.0.</p> <p>Komentarz do uwagi analityka AOTMiT: zgodnie z §4. ust.3 pkt 1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) z dnia 2 kwietnia 2012 r., <u>analiza kliniczna</u> dołączona do wniosku o refundację <u>powinna zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną</u>, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. Nie jest zatem konieczne przedstawienie porównania technologii wnioskowanej z wieloma komparatorami. Niemniej jednak w ramach APD przedłożonego przez Wnioskodawcę wraz z wnioskiem o refundację (rozdział dotyczący wyboru komparatorów) rozważono możliwość porównania olodaterolu z różnymi substancjami stosowanymi w POChP (w tym m.in. z salmeterolem i indakaterolem). Należy jednak zaznaczyć, że <u>ostatecznie do porównania z OLO wybrano te komparatory</u> (główny – formoterol i dodatkowy – tiotropium), <u>które po przeprowadzonym zestawieniu stanowiły najbardziej odpowiednie terapie alternatywne</u> przy uwzględnieniu: standardów i wytycznych postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowanych wskazań do stosowania leków, specyfiki problemu zdrowotnego, drogi podania, a także stanu finansowania ze środków publicznych w Polsce oraz możliwość bezpośredniego porównania w oparciu o badania <i>head to head</i>. Jednocześnie <u>powyższy wybór spełnia m.in. kryteria formalno-prawne</u> (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu), <u>a także został przez analityka AOTMiT uznany za zasadny</u>.</p>
Rozdział 4.1.1., tabela 10., str. 21 oraz rozdział 4.2.1.1., str. 34	<p>Uwaga analityka AOTMiT: w badaniach nie oceniano wpływu leku na przeżycie pacjentów.</p> <p>Komentarz do uwagi analityka AOTMiT: nie jest to uwaga merytoryczna do przedłożonej AKL, a jedynie aspekt metodologiczny badań. W ramach APD przedłożonego przez Wnioskodawcę wraz z wnioskiem o refundację dokonano wyboru wszystkich wyników zdrowotnych, które należałoby analizować w ramach wnioskowanego wskazania, a które nie zawsze muszą być oceniane w analizowanych w AKL badaniach klinicznych. W ramach AKL przedłożonej przez Wnioskodawcę odniesiono się zatem do możliwości oceny punktów końcowych wybranych w ramach APD w oparciu o uwzględnione w AKL badania kliniczne (AKL rozdział 11.4.5). Faktycznie w ramach uwzględnionych badań klinicznych nie oceniano przeżycia pacjentów jednak jest to uwaga dotycząca projektu badania a nie merytorycznego opracowania AKL. Dodatkowo ani w wytycznych GOLD 2015 (http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Feb18.pdf), jak również wytycznych EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc) w ocenie skuteczności leczenia podtrzymującego w POChP nie wymienia się przeżycia pacjentów jako punktu końcowego, który podlegałby ocenie w tego typu schorzeniu.</p>
Rozdział 4.1.1., tabela 10., str. 22	<p>Uwaga analityka AOTMiT: <i>uwzględnienie abstraktów konferencyjnych może być wartościowe dla uniknięcia błędu publikacji, jednak jest to źródło o obniżonej wiarygodności. Wbrew przyjętym kryteriom wykluczenia, wnioskodawca ostatecznie przywołuje abstrakty jako źródło w swojej analizie.</i></p>

	<p>Komentarz do uwagi analityka AOTMiT: jako jedno z kryteriów wykluczenia w ramach AKL podano wyłączenie publikacji (w rozumieniu badań klinicznych) opisanych <u>jedynie</u> w formie abstraktów/ doniesień konferencyjnych, posterów czy komentarzy. W związku z powyższym w przypadku badań klinicznych włączonych do AKL, które opisane są np. na podstawie publikacji pełnotekstowej nie jest zasadne wykluczenie referencji opisujących te badania, a stanowiących np. abstrakt konferencyjny (takie postępowanie zastosowano w AKL przedłożonej przez Wnioskodawcę wraz z wnioskiem o refundację w celu uniknięcia błędu publikacji). Jednak jeśli dane badanie kliniczne nie ma wiarygodnego źródła i <u>jest opisane tylko i wyłącznie</u> na podstawie np. abstraktów istnieje zasadność jego wykluczenia wraz z podaniem przyczyny ze względu na obniżoną jego wiarygodność (zastosowanie przytoczonego powyżej kryterium wykluczenia).</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2, str. 32</p>	<p>Uwaga analityka AOTMiT: <i>dotatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w badaniach nie analizowano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów; 2) w badaniach dopuszczone było stosowanie obok terapii badanych również terapii wspomagającej opartej o ksantynę lub leki z grup: SAMA, LAMA, wGKS, a także terapii ratunkowej w postaci salbutamolu, nie przedstawiono natomiast danych na temat zużycia tych leków w poszczególnych ramionach w trakcie trwania badania, co pozwoliłoby lepiej ocenić efektywność kliniczną ocenianej interwencji; 3) badania włączone do analizy klinicznej mają krótki okres obserwacji, co nie pozwala ocenić tak ważnych efektów terapii jak wpływ na ubytek FEV1 w czasie, który to miernik pozwala na ocenę progresji choroby; 4) brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji; interwencja oceniana oznaczona jest symbolem czarnego, odwróconego trójkąta, co wskazuje na konieczność dalszego, ścisłego monitorowania jej bezpieczeństwa. <p>Komentarz do uwagi analityka AOTMiT: Uwaga 1) – patrz odpowiedź jak przy rozdział 4.1.1., tabela 10., str. 21. Uwaga 2) – jak wyjaśniano już w odpowiedziach na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak MZ-PLR.4600.2343.2015.2.KB, ze względu na brak danych w zakresie zużycia leków stosowanych jako terapie wspomagające i ratunkowe w zidentyfikowanych publikacjach do badań analizowanych w ramach AKL ich przedstawienie/uzupełnienie nie jest możliwe. W związku z powyższym jest to uwaga dotycząca projektu badań oraz przedstawienia w nich danych a nie merytorycznego opracowania AKL. Uwaga 3) – zgodnie z wytycznymi EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc) wymagany czas trwania badania uzależniony jest, od ocenianych punktów końcowych – do oceny wpływu leczenia na funkcję płuc i objawy wystarczający może być okres 12 – 24 tygodni, natomiast wykazanie wpływu na zaostrzenia wymaga co najmniej roku. Okres obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do AKL przedłożonej przez Wnioskodawcę wraz z wnioskiem o refundację wynosił odpowiednio 48 i 52 tygodnie dla porównania OLOres z FOR oraz OLOres z TIO. Uwaga 4) – olodaterol jest lekiem nowym, zarejestrowanym po raz pierwszy 29 marca 2013 r. w Rosji. Powyższą datę uznaje się za datę pierwszej rejestracji leku. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu, ukończenie i opublikowanie badań długoterminowych oceniających bezpieczeństwo w czasie opracowywania analiz było mało prawdopodobne. Należy mieć na uwadze, że Wnioskodawca w ramach AKL przedłożył dane z aktualnego PSUR (Okresowy Raport dot. Bezpieczeństwo ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>). Dodatkowo dla pełniejszego obrazu bezpieczeństwa w ramach rozszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono również wyniki pochodzące z badań wtórnych, analiz zbiorczych i badań RCT porównujących OLOres z placebo. W oparciu o dane przedstawione w AKL w ramach dodatkowej</p>

	oceny profilu bezpieczeństwa stwierdzono, że leczenie olodaterolem w postaci roztworu do inhalacji jest bezpieczną oraz tolerowaną formą leczenia podtrzymującego rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP, (dawka 5 µg wziewnie, raz na dobę).
Rozdział 5.1, str. 53.	<p>Uwaga analityka AOTMiT: <i>Nie dokonano porównania z lekami zawierającymi substancje czynne salmeterol oraz indakaterol, które refundowane są w ramach tej samej grupy limitowej co leki zawierające formoterol i do której ma zostać włączony wnioskowany lek – 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe. Pominięcie tych leków stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy.</i></p> <p>Komentarz do uwagi analityka AOTMiT: W świetle zapisów Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych nie jest wymagane przeprowadzenie analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej z uwzględnieniem wszystkich refundowanych technologii opcjonalnych. W ocenionej analizie ekonomicznej uwzględniono technologie opcjonalne ujęte w analizie klinicznej. W analizie klinicznej ujęto technologie opcjonalne, dla których dostępne były dowody naukowe najwyższej jakości. Wybór technologii opcjonalnej w analizie klinicznej został przez analityka AOTMiT uznany za zasadny. Przeprowadzenie analizy ekonomicznej uwzględniającej technologie opcjonalne nie ujęte w analizie klinicznej cechowałoby się słabszą jakością dowodów naukowych, co spowodowałoby, że uwzględnienie tych dodatkowych technologii opcjonalnych nie zapewniłoby usunięcia ograniczeń płynących z – wysuniętych w komentarzach AOTMiT – ograniczeń analizy ekonomicznej. Przeprowadzenie analizy ekonomicznej w oparciu o jakość dowodów naukowych poniżej akceptowalnego (przyjętego w analizie klinicznej) progu jakości, byłoby ograniczeniem, w tym sensie, że wyniki dodatkowych porównań byłyby obciążone znaczną dozą niepewności wynikającą z obniżonej jakości dowodów naukowych.</p>

* 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

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

* 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.